

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Rol de agentes neurotróficos

Alzheimer's disease treatment. Neurotrophic agents role

Patricio Fuentes G.¹ y Raúl Mena L.²

Dementia and mainly Alzheimer's disease is a very serious and frequent clinical problem. So far, the pharmacological treatment with approved drugs has been essentially symptomatic. Although the aetiology of AD is not yet fully understood, new therapy approaches are primarily based on the amyloid hypothesis. Unfortunately the new drugs with amyloid target have had difficulties to show consistence in efficacy and safety. On the other hand, neurotrophic factors such as NGF and BDNF are small, versatile proteins that maintain survival and function to specific neuronal populations, for instance cholinergic neurons, on which they have a trophic and protective effect. Cerebrolysin is a peptidergic drug, approved for Alzheimer's disease in some countries, containing biologically active peptides that exerts nerve growth factor like activity and it has interesting data about pleiotropics properties of the compound. Some clinical trials with cerebrolysin have demonstrated cognitive and functional benefits when comparing with placebo. In a complex therapeutic scene appears necessary to explore with more clinical trials the neurotrophic way.

Key words: Alzheimer's disease treatment, neurotrophic factors.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2009; 47 (4): 315-320

Introducción

La demencia es causa principal de discapacidad en la edad avanzada, transformándose en uno de los principales problemas de salud pública en el mundo debido al inevitable incremento de su prevalencia y a la enorme magnitud de las repercusiones psicosociales y económicas en pacientes, familiares y sistemas de salud encargados de su atención¹. Como se ha establecido, la más frecuente causa de demencia continúa siendo la

enfermedad de Alzheimer (EA)², la cual se caracteriza clínicamente por una progresiva e irreversible pérdida de las capacidades cognitivas y funcionales e histológicamente por la acumulación masiva de estructuras patológicas diseminadas en gran parte de la corteza cerebral y el hipocampo, llamadas placas neuríticas (PN) y ovillos neurofibrilares (ONF)³. Las primeras representan depósitos masivos de filamentos insolubles, extracelulares y formados principalmente por el péptido β amiloide, mientras que las segundas son

Recibido: 25/11/2009

Aceptado: 23/12/2009

¹ Unidad de Neurología Cognitiva y Demencias, Servicio de Neurología, Hospital del Salvador y Sección de Geriatria, Hospital Clínico Universidad de Chile.

² Departamento de Fisiología y Neurociencias, CINVESTAV-IPN. México D.F.

agregados intracitoplasmáticos derivados de la proteína tau⁴. Aunque aún no se ha logrado determinar completamente el proceso etiopatogénico global de la enfermedad, el que sería consecuencia de una compleja interacción entre susceptibilidad genética, envejecimiento y diversos factores medioambientales y de estilo de vida, hasta ahora ha prevalecido la hipótesis de la cascada amiloidea como la explicación causal posible de los hallazgos neuropatológicos descritos⁵. Esta secuencia de eventos patológicos se iniciaría con el clivaje anormal de la proteína precursora del amiloide (APP) lo que origina la formación del péptido β amiloide, previo tránsito por estructuras intermedias como los oligómeros que serían los verdaderos responsables de la neurotoxicidad y la adición posterior de fenómenos inflamatorios, vasculares y de stress oxidativo que finalmente contribuirían a la disfunción neuronal y pérdida sináptica propia de la enfermedad.

Debido a la complejidad multifactorial de los mecanismos patogénicos no se ha logrado disponer de un tratamiento curativo de la enfermedad de Alzheimer, constituyendo las opciones terapéuticas presentes respuestas esencialmente sintomáticas y focalizadas en eventos específicos y tardíos de la patogenia, como la optimización y modulación de la neurotransmisión colinérgica y glutamatérgica, en atención a que estas dos moléculas forman parte de sistemas neurales relacionados con las funciones de memoria y aprendizaje. El objetivo del presente artículo es, a propósito de nuestra experiencia personal, analizar algunos aspectos de la emergente evidencia científica básica y clínica disponible que permitiría considerar a la terapia con factores neurotróficos como una alternativa terapéutica diferente y complementaria en procesos demenciantes neurodegenerativos como la EA.

El tratamiento farmacológico actual

Los anticolinesterásicos (AChEI), que inhiben la degradación de la acetilcolina a nivel del espacio sináptico permitiendo mayor disponibilidad de ésta, son considerados como terapia específica de la EA desde 1986, cuando Summers y colabo-

radores publican un estudio abierto efectuado con tacrina, en 17 pacientes, en que logran demostrar por primera vez en demencia una mejoría cognitiva significativa⁶. No obstante, este medicamento rápidamente cae en desuso por la frecuencia de administración requerida, por sus frecuentes efectos gastrointestinales y por el riesgo de hepatotoxicidad, lo que condujo a un rápido reemplazo por las drogas de segunda generación, donepezilo, rivastigmina y galantamina, las cuales ofrecen posologías más cómodas y evidente mejor tolerancia. Revisiones sistemáticas de los estudios randomizados, doble-ciego y controlados con placebo disponibles apoyan el uso de los tres anticolinesterásicos, observándose beneficios clínicos moderados en cada uno de los dominios de la enfermedad, a seis meses de observación⁷. Los anticolinesterásicos han estado tradicionalmente indicados en etapas leves y moderadas de la enfermedad, pero se ha aprobado también la utilización de donepezilo en etapas severas. Estos fármacos, por su efecto vagal, tienen efectos secundarios variables y no deberían usarse en pacientes con antecedentes de obstrucción bronquial crónica, úlcera péptica o especialmente con alteraciones significativas de la conducción cardíaca.

La otra droga utilizada actualmente en el tratamiento de la EA es la memantina, aprobada por la FDA en el 2003 para ser empleada en enfermedad de Alzheimer moderada a severa. Actúa impidiendo por una parte la excitotoxicidad neuronal que provoca el exceso de glutamato en la neurodegeneración, que se traduce en incremento del calcio intracelular y por otra, promoviendo la actividad fisiológica al modular el receptor NMDA, involucrado en mecanismos de aprendizaje y memoria. Una revisión sistemática publicada por Cochrane Collaboration ha sugerido efectos benéficos de memantina en función cognitiva y declinación funcional especialmente en pacientes con EA leve a moderada, después de seis meses de tratamiento⁸.

Perspectivas con nuevos agentes

Numerosos compuestos diseñados para modificar el proceso de enfermedad y para enlentecer

la velocidad de declinación ya se han evaluado clínicamente o están actualmente en diferentes fases de desarrollo. La mayoría de estas nuevas moléculas están enfocadas en su potencial capacidad para interferir con los procesos patobiológicos propios de la enfermedad, como la cascada amiloidea o la agregación de tau, sin embargo, los resultados han sido desalentadores. La inmunización activa con un fragmento del péptido beta amiloide logró generar anticuerpos en el 20% de los pacientes tratados y, en algunos sujetos que fallecieron, se logró comprobar una significativa disminución del depósito amiloideo cerebral anormal, sin embargo, en el seguimiento neuropsicológico hasta por 3 años, no se observó diferencias significativas en el rendimiento cognitivo respecto de los que usaron placebo⁹.

Una droga promisoriosa con propiedades pleiotrópicas, denominada dimebon o latrepirdina, utilizada comercialmente como un antihistamínico, está concluyendo un estudio confirmatorio de eventuales beneficios clínicos inicialmente mostrados por Doody y cols, tanto en ADAScog, MMSE, ADCS-ADL, NPI¹⁰, pero ha generado inquietud la reciente comunicación de una inesperada liberación y mayor depósito de A β en cerebros de ratones transgénicos expuestos a esta sustancia¹¹.

Rember, un compuesto de azul de metileno anti tau, reveló en un estudio fase II, de 321 pacientes con EA leve a moderada, mejoría significativa en ADAScog después de un año de tratamiento¹²; sin embargo, se esperan datos más concluyentes de estudios fase III.

Nuevas moléculas modificadoras de la enfermedad, especialmente con inhibidores de γ secretasas y de manejo sintomático con agonistas y antagonistas de receptores 5-HT están en fases intermedias de desarrollo y aún no se conoce su real contribución terapéutica.

Agentes neurotróficos

Aspectos básicos

Los factores neurotróficos, reconocidos desde 1986 por el Premio Nobel otorgado a Rita Levi-

Montalcini, son pequeñas y versátiles proteínas que mantienen la sobrevivencia y función de poblaciones neuronales específicas. La sobrevivencia y plasticidad de las neuronas depende de señales extracelulares de los factores neurotróficos y factores asociados a la actividad trófica. El factor de crecimiento neuronal y el factor neurotrófico derivado del cerebro (NGF y BDNF, por sus siglas en inglés, respectivamente) promueven la sobrevivencia de grupos neuronales importantes en la EA, tales como los de algunas regiones del cerebro anterior, el hipocampo y la neocorteza.

Desde hace un par de años, se dispone comercialmente en nuestro medio de *cerebrolisina*, una preparación de péptidos purificados y aminoácidos farmacológicamente activos de bajo peso molecular, que actuaría de manera similar a factores neurotróficos endógenos. Este compuesto parece tener algunas funciones similares al NGF y otras propiedades reseñadas a continuación, que la sitúan dentro de los agentes pleiotrópicos, es decir, con funciones múltiples. Las principales propiedades plásticas que se le han encontrado a cerebrolisina son: 1) reactividad neuronal; 2) neurotrofismo; 3) neurogénesis; 4) efecto anti-amiloidogénico y 5) efecto anti-neurofibrilar.

Neuroreactividad. En ratones transgénicos con la mutación de β APP tratados con cerebrolisina durante 6 meses, se encontró elevados rendimientos en el reconocimiento de plataformas en pruebas de laberinto sumergidas en agua. Este rendimiento fue similar al control, es decir, ratón normal sin mutación. Sin embargo, los ratones transgénicos del grupo control que fueron tratados sólo con solución salina sin cerebrolisina fallaron en todas las pruebas y no fueron capaces de encontrar la plataforma¹³.

Neurotrofismo. Estudios previos han demostrado que cerebrolisina promueve la formación sináptica en 6 semanas y que además en ratas viejas protege contra la excitotoxicidad, esto es la acción tóxica de ciertos neurotransmisores como el ácido glutámico sobre las neuronas. También se ha encontrado que cerebrolisina promueve el crecimiento neurítico y la regeneración de las fibras colinérgicas. En los ratones transgénicos (tg)

β APP tratados con cerebrolisina se observó que el marcador de terminales nerviosas fue muy semejante a los ratones no tg, sin embargo, en los ratones tg tratados únicamente con el vehículo y sin cerebrolisina se observó una considerable disminución de sus terminales nerviosas en el giro dentado. En los ratones tg APP tratados con cerebrolisina disminuyó drásticamente la astrogliosis en el giro dentado¹⁴.

Neurogénesis. En experimentos con esta sustancia se ha encontrado que hay una disminución del proceso de apoptosis y de actividad de la enzima caspasa-3 en las células neuronales progenitoras. La caspasa-3 es parte importante del inicio del proceso apoptótico. En los ratones tg β APP no tratados con cerebrolisina no se observó este efecto. En base a estos resultados se ha sugerido que el efecto neurogénico de cerebrolisina en el animal mutado se debe a la protección de un antígeno nuclear de proliferación con lo cual disminuye el número de neuronas apoptóticas. Este efecto de cerebrolisina también explica el incremento en la formación sináptica y la mejoría del déficit de la memoria encontrada en estos animales¹⁵.

Anti-amiloidogénesis. Uno de los hallazgos más interesantes del tratamiento con cerebrolisina en el ratón tg mutado en la β APP es su acción sobre depósitos cerebrales del péptido amiloide β . A este respecto, en el cerebro de los animales tratados con cerebrolisina se encontró una dramática reducción de la densidad de estas lesiones. Este hallazgo evidenciaría un efecto anti-amiloidogénico. Puesto que el efecto de la cerebrolisina no se asocia a las enzimas responsables del procesamiento proteolítico de la β APP, su acción anti-amiloidogénica estaría basada en regular la maduración del APP y reducir la fosforilación de la misma¹⁶.

Anti-agregación de la proteína tau de los ONF. Es comúnmente aceptado que la degeneración neurofibrilar u ONF correlaciona con el déficit cognitivo y la demencia en la EA, porque estos depósitos producen muerte neuronal. A nivel molecular se ha encontrado que la cerebrolisina tiene efecto sobre las cinasas que regulan el esta-

do de fosforilación tanto de la β APP como de la proteína tau. Específicamente, la cerebrolisina parece modular la actividad de la vía del glicógeno sintetasa-3 β (GSK3 β) y la cinasa-5 dependiente de ciclina (CDK5). Recientemente ha sido demostrado que el tratamiento con cerebrolisina reduce la fosforilación de la proteína tau en los ratones tg β APP transfectados con un gen mutado de la proteína tau¹⁷.

Con respecto a otros factores neurotróficos, también en modelos animales de EA, se ha demostrado que la administración de BDNF ejerce importantes efectos protectores sobre circuitos neurales involucrados en la EA a través de mecanismos independientes del amiloide¹⁸.

Aspectos clínicos

En los últimos años, comienzan a aparecer ensayos clínicos donde se sugiere que cerebrolisina logra producir efectos benéficos tanto en cognición como en funcionalidad^{19,20}. En un estudio de 24 semanas, doble ciego y controlado, en 279 pacientes con EA leve a moderada, Alvarez y cols, observaron diferencias significativas en ADAScog y DAD con respecto al placebo utilizando cerebrolisina 10 ml cinco días a la semana, por 4 semanas²¹.

En un metaanálisis reciente, en que se incluyeron seis ensayos clínicos randomizados y controlados, con 772 sujetos, se concluyó que cerebrolisina podría mejorar significativamente los scores de impresión clínica global (evaluada con CGIC o CIBIC) en pacientes con EA leve a moderada²². Con respecto a seguridad, este preparado está contraindicado en epilepsia e insuficiencia renal severa y en general su tolerancia vía administración endovenosa ha resultado satisfactoria.

Conclusiones

La EA constituye hoy un grave problema de salud y cuyo tratamiento farmacológico actual es esencialmente sintomático. El desarrollo de nuevas drogas terapéuticas basadas en los dife-

rentes mecanismos etiopatogénicos postulados se ha enfrentado con serias dificultades para demostrar consistencia en efectividad y seguridad. Agentes neurotróficos, por sus propiedades multi-

modales y principalmente en neuroplasticidad, deberían ser considerados como una posibilidad complementaria orientada a la modificación antipatogénica de largo plazo.

Resumen

Las demencias y especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA) se han transformado en un problema clínico muy frecuente y grave. En la actualidad, los fármacos aprobados como tratamiento convencional de esta enfermedad, han demostrado esencialmente beneficios sintomáticos. Aún cuando su etiopatogenia no ha sido completamente precisada, la mayor parte de nuevas moléculas terapéuticas investigadas están basadas en la hipótesis amiloidea, pero los resultados de los estudios no han sido suficientes o en eficacia o en seguridad. Por otra parte, se ha establecido que factores neurotróficos como NGF o BDNF, poseen propiedades neuroprotectoras de poblaciones celulares específicas como las neuronas colinérgicas, severamente afectadas en la EA. Cerebrolisina, un compuesto polipeptídico aprobado en algunos países para su uso en EA, estudiado in vitro e in vivo, ha demostrado poseer valiosas propiedades pleiotrópicas similares a neurotróficos. Asimismo, algunos ensayos clínicos randomizados han demostrado beneficios clínicos en cognición y funcionalidad al comparar con placebo. En un escenario terapéutico presente complejo para la EA, existen muchas expectativas de que nuevos estudios clínicos ratifiquen las propiedades multimodales de este agente neurotrófico.

Palabras clave: *Enfermedad de Alzheimer, factores neurotróficos, Cerebrolysin.*

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Trastornos neurológicos: desafío para la salud pública. WHO Press, Ginebra 2006.
2. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias : an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 380-5.
3. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, *et al.* The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1991; 1: 103-16.
4. Mena R, Edwards PC, Harrington CR, Mukaetova-Ladinska EB, Wischik CM. Staging the pathological assembly of truncated tau protein into paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1996; 91: 633-41.
5. Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1997; 20 (4): 154-9.
6. Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986; 13: 315 (20): 1241-5.
7. Klafki HW, Staufienbiel M, Kornhuber J, Wiltfang J. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129: 2840-55.
8. Mc Shane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003154.
9. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, *et al.* Long-term effects of A β_{42} immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled, phase I trial. *Lancet* 2008; 372 (9634): 216-23.
10. Doody RS, GavriloVA SI, Sano M, Thomas RG,

- Aisen PS, Bachurin SO, *et al.* Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behavior and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9634): 207-15.
11. Gandy S. Data presented at International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD) Vienna, July 2009.
 12. Wischik C, Bentham P, Wischik D, Seng K. Tau aggregation inhibitor therapy with rember arrests disease progression in mild and moderate Alzheimer's disease over 50 weeks. *Alzheimer's and Dementia* 2008; 4 (4): 167.
 13. Rockenstein E, Torrance M, Mante M, *et al.* Cerebrolysin decreases amyloid-beta production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2006; 83: 1252-61.
 14. Veinbergs I, Mante M, Mallory M, *et al.* Neurotrophic effects of Cerebrolysin in animal models of excitotoxicity. *J Neural Transm Suppl* 2000; 59: 273-80.
 15. Rockenstein E, Mante M, Adame A, *et al.* Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 265-75.
 16. Ubhi K, Rockenstein E, Doppler E, *et al.* Neurofibrillary and neurodegenerative pathology in APP-transgenic mice injected with AAV2-mutant Tau: neuroprotective effects of Cerebrolysin. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 699-712.
 17. Doppler E RE, Moessler H, Mante M, Adame A, Crews L, Masliah E. Neuroprotective effects of cerebrolysin on neurofibrillary pathology in APP-transgenic mice that received neuronal gene transfer with AAV2-Tau. *Alzheimer's and dementia* 2008; 4: T484.
 18. Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, Tsukada S, Schroeder BE, Shaked GM, *et al.* Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2009; 15 (3): 331-7.
 19. Ruther E, Ritter R, Apecechea M, Freytag S, Gmeinbauer R, Windisch M. Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type 6 months after termination of cerebrolysin therapy. *J Neural Transm* 2000; 107: 815-29.
 20. Muresanu DE, Rainer M, Moessler H. Improved global function and activities of daily living in patients with AD: a placebo-controlled clinical study with the neurotrophic agent cerebrolysin. *J Neural Transm Suppl* 2002; (62): 277-85.
 21. Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, Couceiro V, Sampedro C, Varela M, *et al.* A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 43-54.
 22. Wei Z H, He Q B, Wang H, Su B H, Chen H Z. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2007; 114: 629-34.

Correspondencia:

Patricio Fuentes G.
 Av. Apoquindo 4100, oficina 502,
 Las Condes, Santiago
 Fono: (56-2) 2066066
 E-mail: pfuentes@mi.cl