

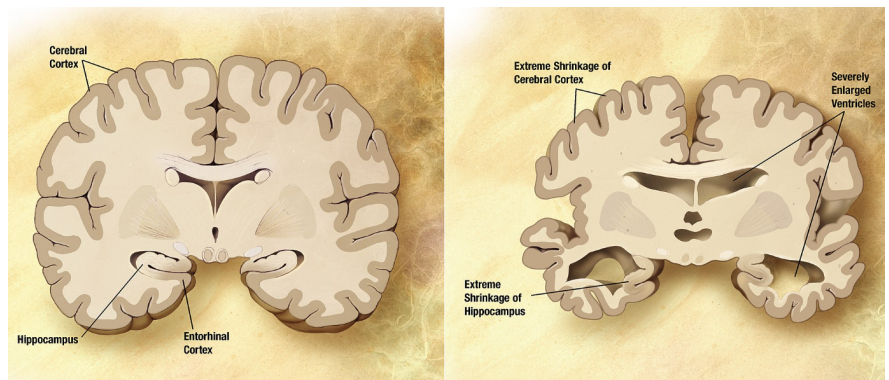
"Predigo que un día será normal ir al médico y que te recete un medicamento que te hará retroceder una década", [dijo Sinclair en un evento en California](#).

"No hay ninguna razón por la que no podamos vivir 200 años". David Sinclair, que dirige un laboratorio de investigación sobre el envejecimiento en la Universidad de Harvard, afirma que las nuevas terapias podrían permitir a la gente vivir mucho más de lo que vive actualmente.

El tema de este mes: Enfermedades neurodegenerativas y envejecimiento

Introducción

Entre todas las enfermedades relacionadas con la vejez, la enfermedad de Alzheimer es probablemente la más estudiada. Lamentablemente, sigue siendo también una enfermedad incurable y muy frecuente.



¿Moriríamos todos de enfermedades degenerativas si pudiéramos suprimir todas las demás causas de muerte relacionadas con el envejecimiento? Probablemente sí, y ésta no es la forma más conveniente de envejecer y morir (si es que existe alguna). Y hasta ahora, todas las terapias prometedoras han sido globalmente infructuosas aunque fueran descubrimientos interesantes para comprender estas enfermedades e incluso ralentizarlas en modelos animales.

Necesitamos más trabajo, más ensayos clínicos y más imaginación para progresar en este campo.

[Envejecimiento como factor de riesgo de enfermedades neurodegenerativas](#)

El principal factor de riesgo de la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas es el envejecimiento, incluidas la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP). La mayoría de los individuos con EA tienen 65 años o más y su prevalencia sigue aumentando con la edad. Los tejidos compuestos principalmente por células postmitóticas, como el cerebro, son especialmente sensibles a los efectos del envejecimiento. La enfermedad progresa de forma irreversible y se asocia a elevados costes socioeconómicos y personales. Los nueve rasgos biológicos distintivos del envejecimiento son la inestabilidad genómica, el desgaste de los telómeros, las alteraciones epigenéticas, la

Enfermedades neurodegenerativas y envejecimiento | Febrero de 2023 | N°167 | La muerte de la muerte

pérdida de proteostasis, la disfunción mitocondrial, la senescencia celular, la desregulación de la detección de nutrientes, el agotamiento de las células madre y la alteración de la comunicación intercelular.

El envejecimiento es el principal factor de riesgo de la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y el Parkinson.

Este estudio de [Trayectorias Cognitivas y Resiliencia en Centenarios](#) se realizó en 340 centenarios autodeclarados cognitivamente intactos. 44 de estos participantes pasaron a un estudio neuropatológico y se realizaron pruebas con un intervalo para la muestra de 0 a 4 años.

De este trabajo se desprenden algunas conclusiones importantes. Durante 1,6 años de seguimiento, no se observó ningún declive de la función cognitiva, salvo un leve descenso de la memoria. Esto sugiere que, entre esta muestra de centenarios, la incidencia de demencia fue baja e implica resiliencia o resistencia a la EA y demencias relacionadas, a pesar de que tienen el factor de riesgo más potente en la población general, la vejez extrema, y de que la deposición cerebral de amiloide- β y tau generalmente aumenta con la edad.

Diversos estudios apoyan la hipótesis de que los centenarios se benefician de mecanismos protectores en lugar de disfrutar de una ausencia relativa de factores causales neurodegenerativos.

Placas de Alzheimer y proteínas tau

[La enfermedad de Alzheimer](#) interrumpe la transmisión de información a través de señales eléctricas y químicas entre las neuronas, lo que provoca la pérdida de sus funciones. El daño es generalizado, ya que muchas neuronas dejan de funcionar, pierden conexiones con otras neuronas y mueren. El Alzheimer altera procesos vitales para las neuronas y sus redes, como la comunicación, el metabolismo y la reparación. La proteína beta-amiloide implicada se presenta en varias formas moleculares diferentes que se acumulan entre las neuronas. Las proteínas se agrupan formando placas.

[Los ovillos neurofibrilares](#) son acumulaciones anormales de una proteína llamada tau que se acumula en el interior de las neuronas. En las neuronas sanas, la proteína tau normalmente se une a los microtúbulos y los estabiliza. En la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, cambios químicos anormales hacen que la proteína tau se desprenda de los microtúbulos y se adhiera a otras moléculas tau, formando hilos que acaban uniéndose para formar ovillos en el interior de las neuronas. Parece que la tau anormal se acumula en regiones cerebrales específicas implicadas en la memoria. El beta-amiloide se agrupa en placas entre las neuronas. Cuando el nivel de beta-amiloide alcanza un punto de inflexión, se produce una rápida propagación de tau por todo el cerebro.

Las pruebas en ratones son prometedoras pero nunca se confirman

[Una dificultad es la clara incapacidad de los modelos animales actuales para representar toda la gama de acontecimientos identificados en la enfermedad humana, por ejemplo, la pérdida neuronal.](#) Cabe señalar que un informe reciente que utiliza un modelo de *Drosophila* sugiere que la pérdida neuronal puede ser protectora en la EA. Esto abre la

Enfermedades neurodegenerativas y envejecimiento | Febrero de 2023 | N°167 | La muerte de la muerte

puerta a una hipótesis novedosa que, de demostrarse, sería bastante atípica teniendo en cuenta otras afecciones neurodegenerativas, por ejemplo las enfermedades de Parkinson y Huntington, en que la pérdida neuronal es la principal característica neuropatológica.

[Un nuevo modelo de ratón desarrollado por investigadores del RIKEN](#) podría mejorar la situación en que muchos compuestos que resultaron prometedores en modelos de ratón de la enfermedad fracasaron posteriormente en ensayos clínicos con humanos. Al desarrollar con tanta rapidez las anomalías cerebrales características de la enfermedad de Alzheimer, los ratones permitirán a los investigadores detectar de forma eficaz candidatos terapéuticos modificadores de la enfermedad.

¿Las mujeres padecen más a menudo la enfermedad?

Es probable que el hecho de que las mujeres vivan más que los hombres no sea la única respuesta a por qué [las probabilidades de desarrollar Alzheimer a una edad avanzada son mayores en las mujeres que en los hombres](#). [Un estudio](#) realizado en Suecia con 16.926 personas descubrió que, alrededor de los 80 años, las mujeres tenían más probabilidades de ser diagnosticadas que los hombres de la misma edad. Y un metaanálisis que examinaba la [incidencia de la enfermedad en](#) Europa descubrió que aproximadamente 13 mujeres de cada 1.000 desarrollaban Alzheimer cada año, frente a sólo 7 hombres.

Una posible razón:

- Las placas amiloides que causan la enfermedad de Alzheimer *pueden* formar parte del sistema inmunitario del cerebro para luchar contra las infecciones.
- Las mujeres tienen un sistema inmunitario más fuerte que los hombres.
- Al tener un sistema inmunitario más fuerte, las mujeres *pueden* acabar teniendo más placas amiloides que los hombres.

En particular, las mitocondrias de las [mujeres jóvenes están protegidas frente a la toxicidad del beta-amiloide](#), generan menos especies reactivas de oxígeno y liberan menos señales apoptógenas que las de los hombres. Sin embargo, toda esta ventaja se pierde en las mitocondrias de las hembras viejas. Dado que los compuestos estrogénicos protegen contra la toxicidad mitocondrial de la beta-amiloide, la acción estrogénica sugiere una posible estrategia de tratamiento o prevención de la EA.

Posibles terapias

[Las células madre trasplantadas](#) han demostrado sus ventajas inherentes para mejorar el deterioro cognitivo y la disfunción de la memoria, aunque es necesario superar ciertas debilidades o limitaciones.

Las células madre neurales trasplantadas compensan la pérdida de neuronas y tienen un efecto directo en el tejido receptor. Además, estas células pueden producir citoquinas paracrinas para ejercer un efecto indirecto sobre la neurogénesis. La función de las células trasplantadas puede mejorarse mediante el precondicionamiento. Por ejemplo, el

trasplante de células madre neurales trasplantadas que expresan factores de crecimiento promueve la neurogénesis y mejora el deterioro cognitivo y puede mejorar la memoria espacial y ralentizar los déficits de aprendizaje. Sin embargo, las células trasplantadas también pueden transdiferenciarse en glía no neuronal, lo que constituye un acontecimiento adverso.

Organoides

[Las enfermedades neurodegenerativas humanas, como la enfermedad de Alzheimer](#), no son fáciles de modelizar *in vitro* debido a la inaccesibilidad del tejido cerebral y al nivel de complejidad que exigen los sistemas de cultivo celular existentes. Los sistemas tridimensionales de organoides cerebrales generados a partir de células madre pluripotentes humanas han demostrado un potencial considerable para recapitular características clave de la fisiopatología de la EA, como las estructuras similares a placas amiloides y ovillos neurofibrilares. Sin embargo, no consiguen modelizar las complejas interacciones célula-célula de distintas regiones del cerebro humano ni aspectos de procesos naturales como la diferenciación celular y el envejecimiento.

[Primer ensayo clínico en humanos para evaluar una terapia génica contra el Alzheimer](#) — Investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de California en San Diego han puesto en marcha el primer ensayo clínico de fase I en humanos para evaluar la seguridad y eficacia de una terapia génica destinada a administrar una proteína clave en el cerebro de personas con enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve, un trastorno que suele preceder a la demencia.

La proteína, denominada factor neurotrófico, forma parte de una familia de factores de crecimiento presentes en el cerebro y el sistema nervioso central que favorecen la supervivencia de las neuronas existentes y promueven el crecimiento y la diferenciación de nuevas neuronas y sinapsis. Esto es especialmente importante en las regiones del cerebro susceptibles de degeneración en la EA.

Estimulación cerebral profunda para el Parkinson

Para las personas con enfermedad de Parkinson que no responden bien a los medicamentos, el médico puede recomendar la estimulación cerebral profunda. Durante una intervención quirúrgica, un médico implanta electrodos en parte del cerebro y los conecta a un pequeño dispositivo eléctrico implantado en el pecho. El dispositivo y los electrodos estimulan sin dolor zonas específicas del cerebro que controlan el movimiento, de forma que pueden ayudar a detener muchos de los síntomas del Parkinson relacionados con el movimiento, como temblores, lentitud de movimientos y rigidez. Esto funciona sólo durante cierto tiempo desgraciadamente.

Conclusión

Sabemos más sobre las enfermedades neurodegenerativas y especialmente sobre la enfermedad de Alzheimer que sobre otras enfermedades que podemos curar. Sin embargo, aún ignoramos y debemos encontrar respuestas a preguntas fundamentales:

- ¿Cuál es el verdadero origen de la enfermedad?

Enfermedades neurodegenerativas y envejecimiento | Febrero de 2023 | N°167 | La muerte de la muerte

- ¿Qué es precisamente lo que acelera la enfermedad?
- ¿Son la acumulación de proteínas tau y amiloides la causa o la consecuencia de la enfermedad (la respuesta es probablemente "ambas", pero ¿hasta qué punto?)?
- Y por supuesto, ¿cuáles son las terapias que funcionan para detener o al menos ralentizar la enfermedad?

La buena noticia del mes: La rata (raza Sprague-Dawley) más longeva, llamada Sima, tiene 47 meses y sigue viva.

La terapéutica que imita el plasma joven podría señalar el camino de la longevidad, escribe [Longevity Technology](#). La rata Sprague Dawley más vieja antes de este experimento murió a los 45,5 meses, por lo que la del experimento actual ya ha vivido más. [The Guardian](#) cita al conocido científico, el profesor Steve Horvath: "Creo que los resultados son asombrosos. Algunas personas criticarán los resultados debido al bajo tamaño de la muestra. Una golondrina no hace verano. Pero yo creo en los resultados porque varios estudios complementarios los respaldan."

Heales patrocinó el experimento de Harold Katcher y la startup Yuvan, en el que se purifica el producto E5 de animales jóvenes y se lo administra a ratas hembra de 24 meses con fines de rejuvenecimiento.

Para más información

- [Heales](#), [SENS](#), [Longevity Alliance](#), [Longevity](#) y [Lifespan.io](#)
- [Noticias científicas mensuales de Heales](#)
- [Fuente de la imagen](#)