Juan Domingo Gisbert. "La combinación de datos entre CNIC y el BBRC va a permitir resolver preguntas muy relevantes para la prevención del alzhéimer en sujetos sanos”

24/06/2022

Juan Domingo Gispert López, responsable del grupo de Neuroimagen del Barcelonaβeta Brain Research Center e investigador del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC)

- ***¿Se puede prevenir la enfermedad de Alzheimer?***

La respuesta es que, ahora mismo, en parte sí, y esperamos que, en el futuro, la repuesta sea rotundamente sí.

Pero esta contestación tiene dos partes. Aunque la mayoría de las personas no lo saben, hasta un tercio de los casos de alzhéimer se pueden prevenir adoptando hábitos de vida saludables que son fundamentalmente los mismos que se recomiendan desde el ámbito cardiovascular; es decir, cuidar el corazón, hacer ejercicio, etc. Sabemos que en el caso del alzhéimer también es importante realizar actividades estimulantes para el cerebro y evitar la depresión: trabajar, leer, escuchar música, tocar un instrumento, hablar con los vecinos, jugar al ajedrez... Cualquier cosa que estimule sensorial y cognitivamente el cerebro.

Las personas con más riesgo genético son las que más se benefician de este tipo de intervenciones preventivas. Se ha visto, por ejemplo, que en los portadores del gen de la **APOE4** que tienen un riesgo más elevado de alzhéimer y presentan manifestaciones muy precoces de la enfermedad, como son mayores acúmulos de proteína beta amiloide en el cerebro, adoptar este tipo de actividades reduce su riesgo hasta prácticamente niveles similares a los que no tienen este factor de riesgo.

- ***¿Qué relación hay entre la depresión y la enfermedad de Alzheimer?***

Sabemos que hay una relación muy íntima entre la depresión y el alzhéimer, hasta el punto de que existe la duda de que la depresión pueda ser incluso un síntoma inicial de la enfermedad. Además, es posible que si una persona percibe que su capacidad intelectual se está reduciendo ello pueda facilitar o hacerle más vulnerable a un estado depresivo.

También está el hecho de que las personas con depresión tienden a aislarse socialmente, con lo que reducen la estimulación sensorial en el cerebro, algo que es contraproducente.

- ***¿Existe actualmente un screening genético para saber qué personas tienen más o menos riesgo de desarrollar la enfermedad?***

En el caso del alzhéimer determinado genéticamente de forma autosómica dominante, hay mutaciones que están perfectamente identificadas y que son la causa de la enfermedad. En este caso el screening está indicado para personas cuyo padre o madre se sabe que tienen esta variante de la enfermedad y quieren saber si lo van a tener o no. Esto se realiza a través de los programas de consejo genético. Pero representa un porcentaje muy pequeño de los casos de alzhéimer, está por debajo del 1%. Y son familias muy identificadas.

Sin embargo, la gran mayoría de casos son los llamados alzhéimer esporádico. En estos, hay factores de riesgo genéticos, pero no quiere decir que quien tenga este factor de riesgo acabe desarrollando la enfermedad o que alguien que no lo tenga no la desarrolle

- ***Entonces, ¿podemos o no prevenir la enfermedad?***

Esto es lo que se puede hacer ahora; pero en el mundo del alzhéimer está cambiando todo muy rápidamente. Ahora disponemos de biomarcadores que nos permiten detectar las alteraciones más frecuentes que se dan en la enfermedad décadas antes de que aparezcan los síntomas. Y esos biomarcadores ahora mismo son fáciles de obtener, basta un análisis de sangre. Con lo cual,

empezamos a tener biomarcadores en sangre que nos van a permitir identificar en qué persona se ha iniciado el proceso patológico, aunque estén completamente sanas.

Lo que nos hace falta es que, una vez que detectemos a las personas que tienen un mayor riesgo de que la enfermedad ya haya comenzado, tengamos una forma de modificar el curso de la patología. Este mes de junio se aprobó en Estados Unidos un fármaco, aducanumab, que elimina la placa amiloide del cerebro y parece ser que podría tener un efecto beneficioso en la cognición de los pacientes con enfermedad de Alzheimer incipiente.

Ahora mismo hay ensayos clínicos que lo que intentan es prevenir la enfermedad. Es decir, no se trata de este tipo de fármacos que eliminan la proteína amiloide en pacientes que tienen la enfermedad establecida, que tienen síntomas y que, por tanto ya presentan mucha neurodegeneración acumulada. La idea es que actúen en personas sanas en las que hay evidencias que tienen amiloide en el cerebro, pero están cognitivamente intactas. El objetivo es preservar la actividad cognitiva. Estos ensayos están ya en marcha y, por eso yo pienso que en los próximos años podremos ser capaces de prevenir la enfermedad.

- ***En cuanto a la aprobación de este medicamento, que ha sido tremendamente controvertida en Estados Unidos, ¿cuál es su valoración como científico?***

Efectivamente la evidencia que la compañía farmacéutica ha proporcionado a la Food & Drug Admistration (FDA) sobre el beneficio clínico del fármaco es irregular e incompleta. **Se trata de un ensayo que la compañía paró a partir de un análisis intermedio y que luego, para sorpresa de todos, al ir revisando los datos, vieron que en uno de los dos ensayos que tenían en paralelo el medicamento parecía funcionar y ser eficaz en reducir la pérdida cognitiva preestablecida en el ensayo clínico**. De esta forma, tenían datos positivos de un ensayo, mientras que los del otro no lo eran.

Pero en este último ensayo hicieron un análisis a posteriori, no planificado, únicamente con las personas que habían realmente acabado la pauta y observaron que, en dichos sujetos, se confirmaba el efecto positivo sobre la cognición.

Este fue lo que animó a la compañía a presentar sus datos a la FDA. Sin embargo, las autoridades sanitarias de EE.UU. se encontraban en una situación muy complicada porque la evidencia de que este fármaco funcionaba no era equiparable al estándar para su aprobación.

En el procedimiento de aprobación el panel científico externo unánimemente votó en contra. Pero la FDA empleó uno de sus mecanismos de aprobación acelerada, en el que se establece que se puede aprobar un fármaco de forma temporal si hay un efecto sobre un marcador subrogado que sea plausible y predictivo del efecto clínico. Lo que viene a decir la FDA es que no hay duda de que el fármaco elimina las placas amiloides del cerebro. Y que, aunque los datos del ensayo clínico no nos dejan aprobar el fármaco por su eficacia clínica, sí que nos permiten pensar que eliminar las placas amiloides del cerebro puede tener un efecto beneficioso sobre la cognición.

En mi opinión, la FDA ha tomado una decisión valiente y creo que es la correcta

Es decir, el ensayo, nos permitió comprobar la eliminación de las placas amiloides del cerebro. Y este marcador subrogado del efecto clínico es lo que la FDA ha usado para su aprobación.

En mi opinión, la FDA ha tomado una decisión valiente y creo que es la correcta. También pienso que con este fármaco hay que dejar muy claro que no cura el alzhéimer y que su efecto clínico es reducido. Está claro que los ensayos no son concluyentes, y es preciso que dispongamos de información adicional para ver si este fármaco, este tipo de fármacos, realmente tienen un impacto en la capacidad cognitiva. Pero en este caso, lo más probable es que jamás se hubiera hecho otro ensayo clínico en fase 3.

De este modo se puede empezar a administrar en pacientes y obtener así información adicional sobre el efecto clínico de estos medicamentos y sobre el manejo de los efectos adversos.

Y luego hay otra cuestión que los ensayos clínicos no han evaluado. Se ha visto que este fármaco, reduce en 18 meses la placa amiloide en el cerebro a niveles de una persona joven. La pregunta es si se debe seguir administrando el fármaco cuando se hayan conseguido dichos niveles. Este tipo de cuestiones son las que se tienen que resolver en los ensayos de fase cuatro que la compañía y la FDA han acordado.

Asimismo, de alguna forma hay que hacer una crítica a los científicos, porque a veces es más cómodo encerrarnos en criterios de rigor científico y afirmar que algo no está absolutamente demostrado y nos olvidamos de que hay personas en el mundo que están sufriendo y necesitan ese tipo de fármacos. Al final, el enfermo quiere algo que sea útil y están dispuestos a asumir el riesgo. Los pacientes ya saben que la enfermedad da pocas esperanzas, con lo cual, como decía antes, considero que la FDA ha tomado la decisión correcta y ha sido valiente.

- ***Hay otros medicamentos que siguen esta vía que están también en ensayos clínicos y también fármacos que se dirigen hacia otra dianas. En el futuro, ¿la terapia contra el alzhéimer, tanto para prevenir o tratar, será también una combinación de medicamentos como ocurre en otras enfermedades?***

Ahora mismo, además de aducanumab, hay dos ensayos con dos fármacos que controlan la producción de amiloide, que acaban en 2023 y 2024. Igualmente, hay otro estudio sobre prevención en personas sanas que acabará en 2027. Estos son los siguientes hitos en lo que se refiere a eliminar la proteína amiloide.

Pero aparte de esto, ya tenemos varios ensayos clínicos que han completado la fase dos con resultados de fármacos anti la proteína Tau, otra de las características del alzhéimer. Y los primeros datos sugieren efectos positivos sobre la cognición. También hay ensayos dirigidos a modular el efecto inflamatorio cerebral, entre otros mecanismos. Hay más de una vía para atacar la enfermedad.

- ***Nos encontramos en la era de los biomarcadores y de la imagen para todas las enfermedades, incluido el alzhéimer. En este caso, ¿qué aportan las innovadoras técnicas de imagen?***

Estos fármacos están dirigidos contra la patología del alzhéimer, tau y amiloide, con lo cual tenemos que identificar pacientes o personas sanas con alteraciones en estas dos proteínas. Hasta hace dos años esto se podía hacer mediante técnicas extremadamente caras y muy invasivas como un PET o una punción lumbar, que es dolorosa.

Además, son técnicas que aparte de ser muy caras, no son adecuadas para hacer un screening a población general para identificar a personas concretas que ya tengan alteraciones de tau o amiloide. Por ello, el desarrollo de estos biomarcadores en sangre va a facilitar todos los esfuerzos de prevención en el mundo del alzhéimer, de la misma forma que ocurre en el ámbito cardiovascular con la valoración del colesterol, etc.

Es decir, teníamos técnicas que solo tenían validez en el campo experimental y en investigación, pero ahora van a llegar a la clínica a corto plazo si finalmente hay fármacos que modifican el curso de la enfermedad. Es un combo, tienen que ir los dos conjuntamente.

Nos hacen falta herramientas para cambiar el curso de la enfermedad, pero también medios para detectar qué personas se pueden beneficiar de estos fármacos

Además, hay un efecto que es sinérgico, ya que no se trata simplemente de avanzar en paralelo. Todos estos ensayos de prevención no se han hecho hasta ahora porque eran logísticamente casi imposibles y había que reclutar a miles de personas que tuvieran una evidencia de marcadores

alterados y que estén sanos.

Y hasta ahora ese tipo de población solamente estaba en cohortes de investigación como la que tenemos en la Fundación Pasqual Maragall. Reclutar a 1.300 personas sanas con alteraciones de amiloide en todo el mundo era algo prácticamente imposible.

Asimismo, estos ensayos de prevención tienen una prolongada duración en el tiempo, porque estamos hablando de una enfermedad que evoluciona de forma muy lenta.

Sabemos que cuando hay presencia de la proteína amiloide pueden pasar décadas hasta que empiecen los síntomas, con lo cual no basta con encontrar personas que tengan una alteración en la proteína amiloide, hay que saber muy bien en qué momento de la fase preclínica se encuentran y escoger personas que estén más cercanas al declive cognitivo, porque si no tienes un ensayo en el que hay dos grupos, placebo y otro al que se administra el fármaco, pero en ninguno de estos dos grupos los pacientes experimentan un declive cognitivo porque casi todos ellos están muy lejos de que aparezcan los síntomas de la enfermedad y, así, no se puede demostrar la eficacia del medicamento.

Ahora, el hecho de disponer de marcadores en sangre está ayudando muchísimo a que ese tipo de ensayos sean mucho más fáciles y realísticamente factibles. Con lo cual, los marcadores, aparte de que el día de mañana se empleen en la clínica, van a ayudar mucho al desarrollo de nuevos fármacos, especialmente en las fases preclínicas.

- ***¿Qué información va a obtenerse de la combinación de la base de datos Alfa del Barcelonaβeta Brain Research Center y el PESA-CNIC-Santander?***

Yo creo que las dos cohortes, tanto Alfa del BBRC como el PESA, comparten una visión sobre la prevención en general, y una visión en caracterizar factores de riesgo que puedan tener un gran impacto en el futuro. En el CNIC se ha hecho desde el ámbito cardiovascular. Pero son dos cohortes establecidas con características muy complementarias entre ellas; en la nuestra los voluntarios tienen un mayor riesgo de alzhéimer, evidentemente, y un riesgo cardiovascular muy bajo, porque son individuos muy preocupados en cuidarse, mientras que en el PESA se pone mayor énfasis en el efecto cardiovascular, en caracterizar dicho riesgo vascular y en identificar la aterosclerosis subclínica.

Creo que la combinación de la información de las dos cohortes va a permitir resolver una pregunta muy importante; es decir, sabemos que controlando esos factores de riesgo cardiovascular tenemos un impacto en la enfermedad de Alzheimer, pero realmente no sabemos por qué. ¿Por qué hacer ejercicio físico protege frente al alzhéimer? No está realmente muy claro.

Se ha demostrado que el daño vascular contribuye a la severidad de los síntomas cuando la enfermedad aparece. Pero probablemente haya un vínculo más íntimo entre los factores de salud cardiovascular y la enfermedad de Alzheimer.

En este sentido, la cohorte del CNIC es ideal para contestar a estas preguntas y la combinación de datos entre CNIC y el BBRC va a permitir resolver preguntas muy relevantes para la prevención de la enfermedad en sujetos sanos.

- ***¿De dónde viene su interés por investigar en el campo del alzhéimer?***

Yo soy ingeniero de formación e hice ingeniería biomédica, que es lo que me da un poco el conocimiento en el campo de la biología. Siempre he trabajado en investigación y en neuroimagen. Primero en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid, que me permitió entrar en el mundo clínico y entender las preguntas que se plantea el clínico y cómo la neuroimagen puede dar respuesta a este tipo de cuestiones.

En 2004 trabajé en un centro de imagen molecular donde hacíamos imagen en pacientes en el

Hospital del Mar, pero también para ensayos clínicos de compañías farmacéuticas y en animales de laboratorio. Fue muy enriquecedor porque tuve acceso tanto a la clínica como a fases más experimentales.

En 2010 comencé a trabajar en la Fundación Pasqual Maragall en el proyecto Alfa como experto en neuroimagen.

Además del interés científico en el alzhéimer, que creo que es el reto médico más grande desde el punto de vista científico, y en la neuroimagen, que es un poco mi especialidad y que ha tenido un papel central en las contribuciones para entender mejor la enfermedad, tengo un interés personal. Mi padre falleció de alzhéimer hace unos años en los que no había apenas opciones de tratamiento y esa fue una de las razones que me impulsaron a seguir en esta dirección.

- *Juan Domingo Gisbert impartió el Seminario ¿Puede prevenirse el alzhéimer? organizado por Marta Cortés, Valentín Fuster, Borja Ibáñez y María Moro*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/juan-domingo-gisbert-combinacion-datos-entre-cnic-bbrc-va-permitir-resolver-preguntas-muy