

COMENTARIO EDITORIAL

Un rayo de esperanza en la prevención del Alzheimer



Gemma Vilahur

Gemma Vilahur^{a,b} PhD y Pablo Sutelman^a MD

La **enfermedad de Alzheimer (EA)** es una compleja patología neurodegenerativa que se manifiesta clínicamente por deterioro cognitivo progresivo y demencia cortical, para la cual no existe en la actualidad tratamiento curativo. Constituye la principal causa de demencia y se estima su incidencia en 50 millones de personas en todo el mundo, previendo ese número se triplique en los próximos 30 años (1). Histopatológicamente, se manifiesta por la presencia de placas neuríticas o seniles y ovillos neurofibrilares (2,3). Las placas seniles se forman en los espacios interneuronales debido a la acumulación de proteína beta-amiloide. El agregado beta-amiloide activa a su vez el sistema inmune, en especial las células microgliales, lo que acentúa la lesión neuronal por inflamación y liberación de radicales libres. Los ovillos neurofibrilares son marañas intraneuronales formadas por la hiperfosforilación de proteínas tau que reflejan la disfunción y posterior muerte neuronal.

La EA se ha asociado con niveles elevados de estrés oxidativo, principalmente debidos a la activación microglial y disfunción mitocondrial (4), exacerbados a su vez por fenómenos de hipoperfusión cerebral, lo cual resulta crítico al considerar que el cerebro humano requiere del 20% del gasto cardíaco total y no posee reserva energética para contrarrestar los efectos inducidos por la hipoxia celular (5). Por consiguiente, las neuronas se encuentran acopladas en estrecha asociación con la barrera hematoencefálica en unidades neurovasculares que permiten adaptar el flujo sanguíneo cerebral según las necesidades metabólicas (6,7). Una alteración tanto estructural como funcional en dichas unidades conlleva un evento esencial en la patogenia de la EA, que se observa en particular al

desarrollo de aterosclerosis, impidiendo un correcto aporte de nutrientes y oxígeno. *Hofman y colaboradores* detectaron una probabilidad tres veces mayor de padecer EA en pacientes con aterosclerosis, y autopsias cerebrales de pacientes con EA han demostrado una buena correlación entre la extensión de la enfermedad vascular y el nivel de deterioro cognitivo (8,9). Asimismo, múltiples estudios han documentado una relación entre EA y factores de riesgo cardiovascular modificables como la obesidad, diabetes mellitus, dislipemia, e hipertensión arterial (9-12), incrementando éstos el riesgo de padecer demencia y agravando la progresión de la enfermedad, provocando un inicio precoz de síntomas (13). Contrariamente, la modulación de estos factores de riesgo ha demostrado preservar la función cognitiva en pacientes seniles de alto riesgo (14). Estas evidencias refuerzan la idea de que la promoción de estilos de vida saludables pueden proteger al corazón y al cerebro (15). En cuanto a factores de riesgo genéticos, la apolipoproteína E, concretamente el alelo epsilon4, se ha relacionado tanto con el desarrollo de aterosclerosis así como al riesgo de sufrir EA al presumiblemente estar involucrado en la eliminación de la proteína beta-amiloide (16).

Por otro lado, el componente vascular de la EA también se encuentra condicionado por la presencia de alteraciones en la homeostasia con el consiguiente incremento de trombina y la aparición de eventos trombóticos, los cuales potencian el grado de afectación neuronal. La trombina es un factor efector clave en el sistema de coagulación que ha demostrado, además, ser un potente neurotóxico y mediador pro-inflamatorio dentro del sistema nervioso central, ejerciendo sus efectos deletéreos a través de la activación de células endoteliales y la

^aPrograma Cardiovascular- ICCC, Institut de Recerca-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona, Spain;

^bCentro de Investigación Biomédica en Red Cardiovascular (CIBERCV) Instituto de Salud Carlos III

microglía (17). De hecho, la inhibición de trombina en ratones con EA ha demostrado reducir, a nivel cerebral, la inflamación vascular y prevenir los efectos secundarios a la hipoxia celular (18). Cabe mencionar también que las células endoteliales cerebrales de pacientes con EA han evidenciado sintetizar trombina, y que su expresión también se ha detectado en placas beta-amiloide (19). En consonancia, niveles elevados de fibrinógeno en líquido cefalorraquídeo o en placas beta-amiloide se han asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar demencia (8,20). En este contexto, el uso de anticoagulantes ha demostrado ejercer efectos beneficiosos en pacientes con demencia. Un estudio retrospectivo en Suecia evaluó la aparición de nuevos episodios de demencia en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular comparando el empleo o no de tratamiento anticoagulante coadyuvante. En un total de 444.106 pacientes, la anticoagulación demostró una reducción del 48% en el riesgo de desarrollar demencia durante el seguimiento (21).

Es sobre estos antecedentes de la EA que el trabajo realizado por M. Cortés-Canteli y colaboradores (22) es de especial relevancia al demostrar la efectividad del tratamiento crónico con dabigatrán, un inhibidor directo y reversible de la trombina, para reducir los mecanismos fisiopatológicos de la EA en ratones transgénicos TgCRND8. Con ese propósito, ratones hembras de 8 semanas TgCRND8 y silvestres fueron randomizados a recibir alimentación suplementada con dabigatrán etexilato (con una dosis promedio equivalente a 60 mg/kg en 24 h) o placebo durante 30 o 60 semanas. Los ratones TgCRND8 constituyen un modelo animal de EA al sobre-expresar el precursor de la proteína amiloide humana y desarrollar los procesos neurodegenerativos característicos de esta enfermedad a los 12 semanas. El período de inicio de la dieta fue a las 8 semanas, previo a la aparición de los depósitos amiloides. Las variables analizadas fueron principalmente la memoria espacial, a través del laberinto de Barnes, y el flujo sanguíneo cerebral mediante resonancia magnética de perfusión por marcado arterial de spin (no requiere agente de contraste), conjuntamente al análisis histo-patológico. Los autores demuestran que el tratamiento con dabigatrán derivó en un beneficio en torno a la retención de memoria espacial y una atenuación en la hipoperfusión cortical en ratones TgCRND8 en comparación a los que recibieron placebo. Asimismo, se objetivó una reducción en la actividad neuro-inflamatoria mediante una disminución del 30% en los niveles corticales de CD68 (marcador de activación microglial) y de infiltración de linfocitos T. Por otro lado, la terapia crónica con dabigatrán redujo los depósitos de fibrina e indujo un descenso del 24% y 51% en los niveles de placas amiloides y de oligómeros de beta-amiloide respectivamente, siendo éstos últimos moléculas altamente neurotóxicas y pro-inflamatorias. A su vez, dabigatrán demostró pre-

venir la redistribución perivascular de aquaporina 4 en astrocitos así como las alteraciones morfológicas de los pericitos, fenómenos que sugieren el mantenimiento de la integridad e histo-arquitectura de la barrera hematoencefálica y, por consiguiente, una mejor eliminación de los oligómeros de beta-amiloide y una prevención para el depósito intracerebral de fibrina. Cabe resaltar que la terapia con dabigatrán mostró ser significativa tras la administración prolongada del fármaco, fenómeno que podría implicar un beneficio adicional para aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento anticoagulante en forma crónica. En este contexto, al ser una droga previamente aprobada con esta indicación, su traslación clínica como modulador en la EA podría ser facilitada.

Distintas clases de fármacos anticoagulantes han demostrado su efectividad en el tratamiento del componente vascular de la EA. Tanto la heparina no fraccionada así como heparinas de bajo peso molecular (HBPM) inhiben la trombina de forma no selectiva mediante la formación indirecta de complejos de heparina-trombina (23). Dentro de las HBPM, la enoxaparina ha exhibido una reducción en la acumulación y consiguiente citotoxicidad de las placas de beta-amiloide en el sistema nervioso central de ratones con EA, así como una mejoría en la retención de memoria espacial (24). Sin embargo, el empleo de dabigatrán implica una unión directa y selectiva con la trombina sin requerir de cofactores lo cual conllevaría un efecto anticoagulante más predecible que no requiere monitorización, así como la ausencia de inducción de trombocitopenia inmune (23). En cuanto a la warfarina, su mecanismo de acción se encuentra relacionado a la inhibición de la gamma-carboxilación de proteínas precursoras mediadas por vitamina K, lo que impide subsecuentemente la producción hepática de los factores de coagulación II, VII, IX y X (25). En ratones adultos sanos el tratamiento con warfarina ha evidenciado incrementar la activación microglial posiblemente como consecuencia de la depleción en los niveles de vitamina K mientras que el uso dabigatrán ha demostrado reducir el grado de inflamación neuronal (26). Es más, estudios realizados en pacientes con fibrilación auricular y EA han señalado que el tratamiento con anticoagulantes directos orales (ADO), de los que forma parte el dabigatrán, han evidenciado mejorar tanto la expectativa como la calidad de vida de estos pacientes al promover una reducción en los episodios de accidentes cerebro-vasculares y manifestar un menor riesgo de sangrado en comparación a warfarina (27).

La principal limitación que puede derivar de este estudio constituye el hecho que la utilización de dabigatrán en pacientes afectados por EA se realiza en una población habitualmente de edad avanzada y con mayor grado de fragilidad y comorbilidades asociadas, lo que podría corresponderse a un incremento en la incidencia de efectos

adversos propios de este fármaco, en particular hemorragia digestiva y sangrado intracraneal. A favor resulta la evidencia que el dabigatrán es uno de los nuevos anti-coagulantes con menor riesgo de hemorragia cerebral, y que en este trabajo no se haya objetivado un aumento en eventos de sangrado en ratones. En consonancia con lo anterior, la dosis utilizada en este estudio ha sido menor que aquella empleada en trabajos previos, por lo que teniendo en cuenta que se requeriría un tratamiento a largo plazo con este fármaco para observar sus efectos beneficiosos, podría considerarse adoptar dosis reducidas bajo esta indicación específica. De esta manera, el cambio en la clásica concepción de la EA como un proce-

so neurodegenerativo aislado a un enfoque multifactorial puede dar lugar al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas diseñadas con el objetivo de reducir los procesos concurrentes de afectación neuronal y vascular, aportando un rayo de esperanza en la prevención del Alzheimer.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Gemma Vilahun, Programa Cardiovascular ICCC, Institut de Recerca - HSCSP, IIB Sant Pau, Avda. S. Antoni Maria Claret 167; 08025 Barcelona. Teléfono: 00 34 93 5537100. Correo electrónico: gvilahun@santpau.cat

BIBLIOGRAFÍA

- World Alzheimer Report 2019. Alzheimer's Disease International. London, 2019. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2019.pdf>.
- Polanco JC, Li C, Bodea LG, Martinez-Marmol R, Meunier FA, Gotz J. Amyloid-beta and tau complexity - towards improved biomarkers and targeted therapies. *Nature reviews Neurology* 2018;14:22-39.
- Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nature reviews Neurology* 2016;12:15-27.
- Luca M, Luca A, Calandra C. The Role of Oxidative Damage in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2015;2015:504678.
- Shabir O, Berwick J, Francis SE. Neurovascular dysfunction in vascular dementia, Alzheimer's and atherosclerosis. *BMC neuroscience* 2018;19:62.
- Maki T, Hayakawa K, Pham LD, Xing C, Lo EH, Arai K. Biphasic mechanisms of neurovascular unit injury and protection in CNS diseases. *CNS & neurological disorders drug targets* 2013;12:302-15.
- Thurgur H, Pinteaux E. Microglia in the Neurovascular Unit: Blood-Brain Barrier-microglia Interactions After Central Nervous System Disorders. *Neuroscience* 2019;405:55-67.
- Strickland S. Blood will out: vascular contributions to Alzheimer's disease. *The Journal of clinical investigation* 2018;128:556-563.
- Hofman A, Ott A, Breteler MM et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997;349:151-4.
- Fiolaki A, Tsamis KI, Millionis HJ, Kyritsis AP, Kosmidou M, Giannopoulos S. Atherosclerosis, biomarkers of atherosclerosis and Alzheimer's disease. *The International journal of neuroscience* 2014;124:1-11.
- Kovacic JC, Fuster V. Atherosclerotic risk factors, vascular cognitive impairment, and Alzheimer disease. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 2012;79:664-73.
- Yaffe K, Vittinghoff E, Pletcher MJ et al. Early adult to midlife cardiovascular risk factors and cognitive function. *Circulation* 2014;129:1560-7.
- Weiner MF, Cullum CM, Rosenberg RN, Honig LS. Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study. *The Gerontologist* 1998;38:5-6.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255-63.
- Fuster V. The Vulnerable Patient: Providing a Lens Into the Interconnected Diseases of the Heart and Brain. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;66:1077-8.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-3.
- Grammas P, Martinez JM. Targeting thrombin: an inflammatory neurotoxin in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2014;42 Suppl 4:S537-44.
- Tripathy D, Sanchez A, Yin X, Luo J, Martinez J, Grammas P. Thrombin, a mediator of cerebrovascular inflammation in AD and hypoxia. *Frontiers in aging neuroscience* 2013;5:19.
- Akiyama H, Ikeda K, Kondo H, McGeer PL. Thrombin accumulation in brains of patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience letters* 1992;146:152-4.
- Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. *Nature reviews Neuroscience* 2018;19:283-301.
- Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *European heart journal* 2018;39:453-460.
- Cortes-Canteli M, Krueyer A, Fernandez-Nueda I et al. Long-Term Dabigatran Treatment Delays Alzheimer's Disease Pathogenesis in the TgCRND8 Mouse Model. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;74:1910-1923.
- Rami BK. Direct thrombin inhibitors' potential efficacy in Alzheimer's disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias* 2012;27:564-7.
- Cortes-Canteli M, Zamolodchikov D, Ahn HJ, Strickland S, Norris EH. Fibrinogen and altered hemostasis in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012;32:599-608.
- Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR et al. Oral anti-coagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998;114:4455-469S.
- Marangoni MN, Braun D, Situ A et al. Differential effects on glial activation by a direct versus an indirect thrombin inhibitor. *Journal of neuroimmunology* 2016;297:159-68.
- Ruiz Vargas E, Sposato LA, Lee SAW, Hachinski V, Cipriano LE. Anticoagulation Therapy for Atrial Fibrillation in Patients With Alzheimer's Disease. *Stroke* 2018;49:2844-2850.