

EPIDEMIOLOGIA DE LAS NEUROGENERACIONES EN TIEMPOS DE CAMBIO DE PARADIGMA

Las neurodegeneraciones son enfermedades crónicas que cursan con muerte neuronal progresiva y pérdida de funciones cognitivas, motoras o sensoriales. Un porcentaje de cada una de ellas (alrededor del 10%) suele aparecer en familias y está relacionado con causas genéticas (mutaciones). El resto es de causa desconocida y por la ausencia de patrones característicos en su aparición se denominan esporádicas. En el caso de las debidas a priones (proteínas infecciosas), además de existir las formas hereditarias la enfermedad puede ser adquirida (por ejemplo por ingesta de productos relacionados con la encefalopatía espongiforme bovina o “mal de las vacas locas”) o ciertos injertos de tejidos humanos, siendo todas ellas transmisibles. Una gran parte de las enfermedades que afectan a personas de edad avanzada son neurodegenerativas, endémicas y su posibilidad de prevención es todavía incierta al desconocerse las causas de las formas esporádicas. Hasta hace poco tiempo estas enfermedades se diferenciaban por sus síntomas y el tipo de lesión neurológica pero de forma creciente se planteaban dificultades para delimitar en algunos casos el papel de lesiones vasculares (arteriosclerosis) o de ciertos factores de riesgo denominados vasculares, como la hipertensión arterial (más frecuente en casos claros de enfermedad de Alzheimer que en controles sin la enfermedad).

El estudio epidemiológico de las enfermedades neurodegenerativas (ENDs) consiste en obtener medidas de las frecuencias de la enfermedad en poblaciones (porcentajes o casos nuevos anuales por unidad de población) y en identificar los factores que pueden indicar una relación causal (epidemiología analítica) por medio de investigación probabilística. La gran variedad de los síntomas de estas enfermedades y de sus subgrupos, así como su comienzo de carácter insidioso y (hasta hace pocas décadas en nuestro país) las dificultades de acceso a diagnóstico neurológico cualificado ha dificultado estos estudios que, en el caso de las menos letales y más frecuentes, E Alzheimer (EA) y E Parkinson (EP) por ejemplo, han necesitado la utilización de instrumentos de cribado y diseños de estudio de los denominados puerta-a-puerta. De su resultado se suele obtener la prevalencia, es decir, la proporción de las personas que en un determinado momento presentan la enfermedad. En poblaciones españolas era frecuente encontrar a final del siglo pasado más del 50% de casos prevalentes de EP o un 80% de los casos nuevos de EA sin diagnosticar correctamente. La prevalencia está afectada por la supervivencia, por lo que es la incidencia la medida preferida para investigar causas de las ENDs en las poblaciones. La incidencia acumulada es, la proporción de personas libres de la enfermedad al comienzo de un estudio de prevalencia, que enferman en el intervalo entre el primer y el segundo estudio. Ejemplos aproximados de la gran variedad de incidencias anuales por millón de personas podrían ser 1 para enfermedad de Creutzfeldt Jakob, 10 para la esclerosis lateral amiotrófica que cursa con pérdida progresiva de fuerza, 100 para la enfermedad de Parkinson y 1000 para la de Alzheimer o la atrofia macular de retina ligada a la edad. A mayor incidencia, comienzo más tardío y progresión más lenta con menor letalidad. Sin embargo se ha estimado que el número de años de vida (con o sin discapacidad)

perdidos por la E de Alzheimer en Estocolmo son similares a los perdidos por el cáncer de pulmón.

Décadas de estudio intenso de factores de riesgo de las END basadas en diagnósticos de enfermos vivos han concluido modestamente. Podría resumirse diciendo que para la E Alzheimer y otras demencias de la población de edad avanzada la mayor frecuencia de factores de riesgo vascular (diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y ausencia biográfica de hábitos de vida saludable como ejercicio físico o actividades sociales) podrían constituir causas de enfermedad más que reflejar otros aspectos (enfermedad subclínica en proporción creciente con la edad, efectos propios de la lesión vascular no neurodegenerativa, otros tipos de asociación no causales). Para la E. de Parkinson, el bajo consumo de tabaco (personalidad pre-mórbida o efecto protector) o alta frecuencia de ingesta de agua de bebida no canalizada (ruralismo?) se consideran más bien indicadores de causas mal conocidas que actúan en edades tempranas y ambientes particulares. Las enfermedades por priones han demostrado en experimentos y en poblaciones que la transmisibilidad entre especies es posible y entre humanos la variante de la EJ se ha transmitido en Reino Unido. La adquisición de la degeneración propia de la E. de Parkinson por las células embrionarias sanas injertadas intracerebralmente con objeto de reemplazar a las desaparecidas en esos enfermos fue quizá la primera prueba de la transmisión de una END por contacto directo y mecanismo prion-like.

Desde que a final de los 1990 se dispuso de anticuerpos capaces de identificar determinadas proteínas en las lesiones neurodegenerativas y de otros órganos, y desde 2001 de publicaciones identificando secuencias del genoma humano completo, la visión de las ENDs más conocidas y otras enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 (DT2), el aneurisma aórtico, la angiopatía amiloide cerebral o la sistémica del anciano, se modificó radicalmente. En este momento se han identificado depósitos de agregados de unas 30 proteínas mal plegadas (siete de ellas en sistema nervioso) predominando en las formas esporádicas la proteína mal plegada observada en las formas familiares de la enfermedad donde el cambio de función se atribuye a una mutación concreta de un determinado gen (encontrándose a veces distintas mutaciones en el mismo gen o en varios genes en la misma enfermedad clínica o en enfermedades que compartían ciertas manifestaciones clínicas o lesiones). Las proteínas son tau, beta amiloide, alfa-sinucleína, huntingtina, superóxido dismutasa-1, TDP-43 y PrP que caracterizan enfermedades como Alzheimer, degeneración frontotemporal, enfermedades de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy y esclerosis lateral amiotrófica. También cambia el concepto de normalidad ya que de forma creciente con la edad, a veces desde la segunda década (tau) o desde mediana edad adulta (beta-amiloide) se describen depósitos de distintos tipos de dichas proteínas en sistema nervioso, pared vascular y capilares. La especificidad de estas proteínas para ciertas áreas del sistema nervioso, la auto propagación de los agregados de proteínas patógenas a lo largo de las neuronas y a través de las sinapsis (zonas de contacto entre neuronas) y el avance hacia estadios finales de afectación general ha supuesto una renovación tan importante en el pensamiento biológico que ciertos autores hablan abiertamente de un cambio en los supuestos básicos dentro de la teoría dominante en neurodegeneración, es decir un cambio de paradigma. Ello supone un avance en la visión global de estas enfermedades y el desarrollo de teoría en el terreno de los mecanismos prion-like. Los componentes primordiales de ciertas proteínas mal plegadas se agregarían y depositarían dando lugar a estas enfermedades ya denominadas conformacionales por un

mecanismo descrito por el término *templating*, quizá parecido a ahormar, imprimir o moldear que cubre todo el proceso desde el inicio (habitualmente mal conocido) al curso y estadio final de la enfermedad. En epidemiología, autores australianos sugieren cambiar el foco de los factores de riesgo de enfermedad a los de proteína más implicada, tau, beta-amiloide o alfa-sinucleína de forma que ello explique la similitud de ciertos hallazgos entre ellas, ejemplo el traumatismo craneal, a los que denominan “drivers”.

Nuestro grupo en el Centro de Investigaciones en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) del Instituto de Salud Carlos III, redefine el concepto de driver como “rasgo epidemiológico, no específico de proteína ni de entidad neurodegenerativa concreta, identificable como huella de templating/difusión/mecanismo de transferencia, observado en la epidemiología general o clínica de las enfermedades neurodegenerativas conformacionales”.

El contenido de la charla consiste en (a) esta introducción, (b) la descripción de siete “drivers” y (c) el planteamiento breve de una teoría causal de componentes testables relacionada con la cirugía en edades juveniles y con infecciones en edad infantil/juvenil por agentes bacterianos presentes en el reservorio humano portadores de secuencias de genes humanos presentes en las formas familiares, filogenéticamente explicables por transferencia horizontal relacionada con su adaptación al huésped. Los nexos causales serían en el primer caso priones y en el segundo la transferencia de fibrillas proteicas anormales infecciosas (curli, etc) identificadas en algunos de esos agentes y ya llevadas con éxito al terreno experimental en animales de laboratorio. Algunas de las asociaciones detectadas con ciertos diagnósticos (enfermedades crónicas vasculares o diabetes) podrían explicarse (en su totalidad o en parte) como no causales si el nuevo paradigma incorpora aspectos nuevos de la biología de las amiloidosis, como por ejemplo que las ENDs tienen en parte una afectación de otros órganos (vasos) por proteínas compartidas o no, o que la diabetes mellitus tipo 2 es también una patología conformacional con la que pudieran compartirse mecanismos fisiopatológicos. Entender la neurodegeneración puede suponer un cambio decisivo en el conocimiento de la biología humana y el envejecimiento que, en el contexto de la pérdida de función tanto patológica como “normal” se explicaría preferentemente como debido a la existencia de efectos umbral en aprendizaje, motricidad, autonomía, u otros aspectos en un proceso continuo, lineal y perceptible ya en algunas personas en la segunda década de la vida.