



GOLPE DE GRACIA AL ALZHEIMER

Una terapia génica que parece salida de una película futurista se trama como una posible solución para la Enfermedad de Alzheimer. El descubrimiento sería un hito en la batalla por interrumpir el avance de una de las patologías que está poniendo en jaque a la salud pública a nivel planetario. Tras este descubrimiento está un grupo de científicos sub-40 del laboratorio del Instituto Milenio de Neurociencia, alojado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Este tipo de terapia, consiste en manipular la información genética de células enfermas para corregir un defecto o para dotar a las células de una nueva función que les permita superar una alteración.

La terapia funcionaría así: se inyecta el cerebro con una aguja más fina que un pelo en un paciente con Alzheimer y se administra un virus que traslada un gen a la zona del hipocampo, atacando los pilares fundamentales de la enfermedad, mejorando la pérdida de memoria del paciente y deteniendo el desarrollo de su incipiente patología.

No es ciencia ficción, ni se está investigando en otro punto del planeta. De llegar a probarse esta terapia génica, estaríamos hablando de un descubrimiento mundial, asegura Claudio Hetz, codirector del Instituto Milenio de Neurociencia Biomedica, BNI, por sus siglas en inglés.

La Enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más común entre las personas de edad avanzada, es una patología neurodegenerativa progresiva y hasta ahora irreversible que se caracteriza por la pérdida gradual de la memoria y posteriores déficit cognitivos. Estas anormalidades son inducidas por pérdidas sinápticas que causan muerte neuronal.

Actualmente 44 millones de personas alrededor del mundo padecen esta enfermedad y se estima que para 2050 la cifra se empujará por sobre los 100 millones. El Alzheimer es la tercera, sexta y cuarta causa de muerte en Reino Unido, Estados Unidos y Chile, respectivamente. Hoy no existen formas de prevención, tratamiento, ni diagnóstico temprano de esta

enfermedad, que afecta a una de cada diez personas sobre los 70 años y una de cada tres entre los 80 y 85 años.

El laboratorio que dirige Claudio Hetz –Doctor en Ciencias Biomédicas y académico de la Universidad de Chile y la Universidad de Harvard- está enfocado en el estudio de distintas enfermedades cerebrales, como Parkinson, Alzheimer, Fibrosis Lateral y Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), entre otros, las que presentan características comunes a nivel bioquímico, aunque los síntomas clínicos sean muy diferentes.

-En los últimos años se ha visto que todas estas enfermedades podrían tener un origen común, en el que se altera la homeostasis de las proteínas, que se empiezan a pegotear entre sí. Si tú miras el cerebro de estos pacientes se ven cúmulos gigantescos de proteínas anormales. Creemos que estrategias terapéuticas que ataquen este problema podrían tener efectos globales en múltiples enfermedades cerebrales- explica Hetz.

El gen con que investigan los científicos, y que identifican como el factor de transcripción XBP1, amortiguaría el estrés celular que sufren las neuronas de los pacientes con Alzheimer, robusteciendo la homeostasis celular y evitando aquella acumulación proteica en el hipocampo, zona involucrada en las funciones de recordar y aprender. De hecho, mutaciones genéticas que alteran a XBP1 han sido asociadas a un ma-

yor riesgo de desarrollar Alzheimer en China, indica la Dra Claudia Duran, quien lidera la investigación de Alzheimer en el laboratorio.

-El factor de riesgo principal del Alzheimer es el envejecimiento y lo que ahora se cree es que nos da Alzheimer porque la homeostasis proteica nos falla durante la vejez. Por eso tiene sentido que si uno pone artificialmente este factor, hace que se reviertan las consecuencias del envejecimiento, haciendo las células más fuertes y más resistentes- dice el codirector del BNI.

UN SÚPER RATÓN

Con esta información en mano, los estudios preclínicos no tardaron en realizarse y, tras una serie de pruebas de modificaciones genéticas en roedores, vino la generación de un ratón con un exceso de factor XBP1 en las neuronas. “Este ratón se transformó en un súper ratón: aprendía mucho más rápido. Eso es muy interesante porque significa que uno puede mejorar la capacidad de aprendizaje de un animal normal con sólo ponerle este gen en las neuronas”, señala Hetz.

Luego se desarrolló una terapia génica, donde usando un virus inocuo genéticamente modificado como vector, se agregó este gen con el fin de poder inyectarlo en el cerebro y entregarlo específicamente en las neuronas de la zona del hipocampo.

-Lo hicimos en ratones y en ratas, dos especies distintas. Y estos animales también aprendían mucho más rápido. Esto nos llevó a descubrir una nueva función de este factor, que mejora

la capacidad de aprender y de recordar en los animales. Podríamos pensar que si llevamos esto más allá, se podrían ahora utilizar drogas que activen este factor para así tal vez aumentar nuestra capacidad cognitiva- cuenta el investigador.

Es por esto que tras patentar el descubrimiento, los investigadores de la Universidad de Chile se encuentran ahora probando esta terapia –a nivel preclínico– en un modelo de la Enfermedad de Alzheimer, intentando recuperar la memoria perdida. “Eso lo hemos estado haciendo con animales y funciona”, advierte Hetz junto a la Dra. Claudia Durán, quien sin querer entrar en detalles admite que los ensayos en marcha avanzan “con resultados prometedores”.

TERAPIA GÉNICA

El proceso completo del estudio sobre enfermedad de Alzheimer que lleva adelante el BNI durará entre cinco a diez años. Si los resultados siguen funcionando bien en distintos modelos preclínicos, de aquí a un par de años más se podría pensar en armar un ensayo clínico, y entonces comenzar a probar la terapia génica en personas.

Este tipo de terapia, consiste en manipular la información genética de células enfermas para corregir un defecto o para dotar a las células de una nueva función que les permita superar una alteración. En Estados Unidos ya se están haciendo seis ensayos clínicos de terapia génica en pacientes que sufren de Parkinson, utilizando los mismos virus adenoasociados AAV que usa el BNI en sus ensayos preclínicos. Y según los estudios realizados ya se determinó que la terapia génica no tiene

De llegar a probarse esta terapia génica, estaríamos hablando de un descubrimiento mundial, asegura Claudio Hetz, codirector del Instituto Milenio de Neurociencia Biomedica



Foto: David Garrido

Claudio Hetz, codirector del Instituto Milenio de Neurociencia (BNI), lidera el laboratorio chileno que podría poner fin a la enfermedad de Alzheimer.

efectos secundarios adversos, que se puede usar en humanos, y que además estos virus se pueden producir a nivel industrial, cuestión clave pensando en la necesidad de su uso masivo.

Otra gracia de la terapia génica es que como las neuronas no proliferan, ese DNA queda ahí por años, lo que hace suponer que bastaría con una sola inyección para el tratamiento de un paciente.

Los costos tampoco serían tan altos si se los compara a lo que actualmente se desembolsa en cuidados paliativos para los enfermos de Alzheimer. Aunque aún es prematuro estimarlo,

el costo de la terapia génica sería cercano a los cinco millones de pesos, algo a todas luces más conveniente para los estados y pacientes, considerando que un enfermo de Alzheimer alcanza a vivir alrededor de diez años y que las expectativas de vida de la población mundial son cada día más altas.

Pese a los buenos augurios, avances y resultados prometedores, Hetz es cauto en sus expectativas: “Es muy difícil que estas cosas funcionen, no somos solo nosotros los que estamos desarrollando investigación en Alzheimer, son cientos de laboratorios en el mundo, cada uno con sus ideas. Pero si llegara a funcionar como uno quisiera, podría ser la solución al Alzheimer”. 🌱

VIVIR CON ALZHEIMER EN CHILE

La enfermedad comienza con un deterioro cognitivo leve, apenas una falla de memoria. Hasta ahí el paciente mantiene sus capacidades funcionales y puede continuar con sus actividades de siempre. Luego aumenta su deterioro y la falla de memoria es más severa, la persona repite preguntas o comentarios, u olvida lo que ha hecho en las últimas horas. A esto le sigue una desorientación temporal; el paciente ya no sabe muy bien en qué día, hora, mes o año está. Después viene la desorientación espacial y junto a esto el enfermo va perdiendo la capacidad de hacer sus actividades de la vida diaria, hasta que llega un momento que necesita al menos la supervisión de un tercero que le ayude a realizar sus necesidades más básicas y, en etapas más avanzadas de la enfermedad, la dependencia total de un cuidador; la postración, la rigidez del cuerpo, aparecen las escaras y las articulaciones se empiezan a poner duras y a encogerse.

Entonces el cuidado del paciente con Alzheimer se hace mucho más complejo.

Todo este proceso puede durar entre cinco y doce años.

-Con los pacientes con Alzheimer una de las cosas difíciles es cómo los cuidamos y

cuánto esfuerzo significa - dice Rafael Jara, geriatra del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Jara destaca que esta enfermedad tiene un impacto social muy fuerte “porque son todos pacientes que en algún momento van a requerir cuidados de mayor complejidad y eso genera mucha tensión familiar, altos costos económicos y también problemas asociados al mismo cuidado del paciente”.

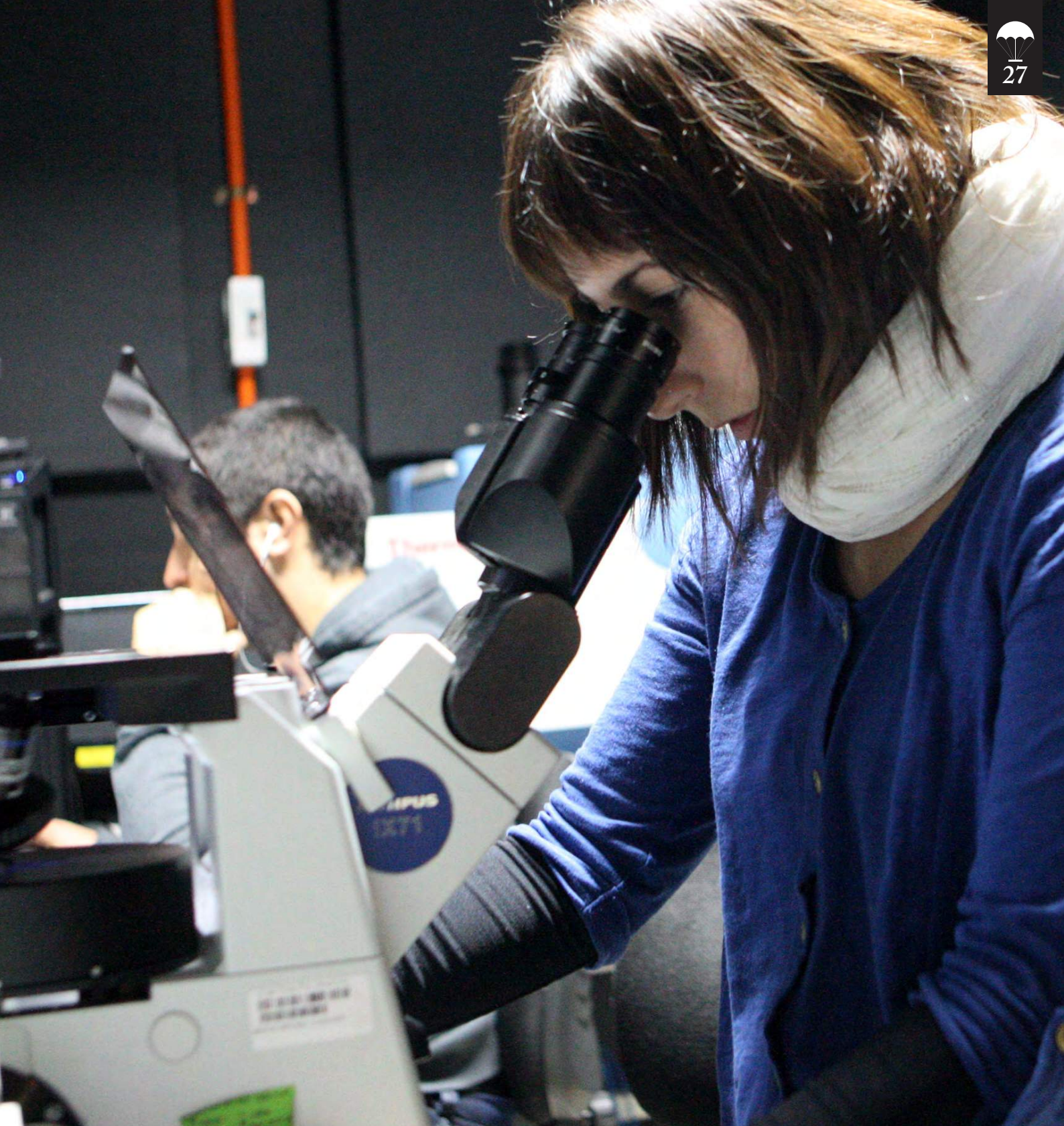
Andrea Slachevsky, neuróloga de la Universidad de Chile y Vicepresidenta de la Corporación Profesional de Alzheimer y Otras Demencias, Coprad, explica que “una de las principales carencias que existen en Chile son los recursos sociales, cómo uno ayuda en el diario vivir al paciente y a la familia a convivir con la enfermedad. Esta es una patología muy demandante que hasta el momento se la dejamos totalmente a cargo a las familias y no hay ningún apoyo como Estado”.

Tal como advierten Slachevsky y Jara, los costos del Alzheimer en Chile corren por cuenta de cada familia. Y no son menores. Según Jara, los medicamentos que se utilizan cuestan alrededor de 30 mil pesos y si se usan terapias combinadas pueden llegar a 100, 120,

ó 150 mil pesos al mes. “A eso se agrega el costo de los cuidadores, y si un miembro de la familia tiene que dejar de trabajar, entonces alguien queda cesante”, asegura.

Las familias que optan por externalizar los cuidados a un hogar para adultos mayores asumen otros costos. “Las residencias van desde los 300 mil pesos – las más modestas– a bastante más de un millón de pesos las más lujosas”. También hay residencias de beneficencia, pero según Jara cuentan con muy pocos recursos. Además, la mayoría de las residencias, incluso las de mejor calidad, tienen con buena hotelería pero no con personal que pueda resolver un problema de complejidad. “Entonces la carga de los cuidados vuelve a la familia, que tiene que buscar médicos, llevárselos a un hospital o una clínica, y la ayuda desaparece”, dice Jara.

Andrea Slachevsky apunta no solo a la carencia de especialistas para atender a estos pacientes, sino a la necesidad de contar con médicos generales, médicos de familia y profesionales de la salud con adecuada capacitación para atender a estas personas. “Esta es una enfermedad que hace tantas demandas al país, se necesitan medidas multisectoriales que se coordinen en diferentes niveles”, dice.



Tras patentar el descubrimiento, los investigadores de la Universidad de Chile se encuentran ahora probando esta terapia —a nivel preclínico— en un modelo de la Enfermedad de Alzheimer, intentando recuperar la memoria perdida.