



REVISIÓN

## Terapias antienvjecimiento aplicadas a la enfermedad de Alzheimer

Gara S. Alonso Abreu, José M. Brito Armas y Rafael Castro Fuentes\*

Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna, Tenerife, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 5 de octubre de 2016  
Aceptado el 21 de febrero de 2017  
On-line el xxx

*Palabras clave:*

Terapias antienvjecimiento  
Envejecimiento  
Esperanza de vida  
Enfermedad de Alzheimer  
 $\beta$ -amiloid

### R E S U M E N

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en la población anciana. Actualmente no hay tratamientos efectivos para prevenir o retrasar el curso natural de dicha enfermedad. Numerosos estudios han proporcionado información de los procesos moleculares que subyacen en el envejecimiento biológico y, quizás más importante aún, de las posibles intervenciones para retrasar el envejecimiento y promover la longevidad saludable en sistemas modelo de laboratorio. La cuestión principal tratada en esta revisión es si una intervención que tiene propiedades antienvjecimiento puede alterar la aparición y/o progresión de la enfermedad de Alzheimer, una enfermedad en la que la edad es el mayor factor de riesgo. Diferentes intervenciones antienvjecimiento han demostrado prevenir (y posiblemente restaurar en algunos casos) varios parámetros reconocidos como síntomas centrales para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Además, se están dando los primeros pasos hacia la traslación de estos descubrimientos de laboratorio a aplicaciones clínicas.

© 2017 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Anti-ageing therapies in Alzheimer's disease

#### A B S T R A C T

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in the elderly population. Currently, there are no effective treatments to prevent or delay the natural course of the disease. Numerous studies have provided information about the molecular processes underlying biological ageing and, perhaps more importantly, potential interventions to slow ageing and promote healthy longevity in laboratory model systems. The main issue addressed in this review is whether an intervention that has anti-ageing properties can alter the appearance and/or progression of Alzheimer's disease, a disease in which age is the biggest risk factor. Different anti-ageing interventions have been shown to prevent (and in some cases possibly restore) several parameters recognised as central symptoms to the development of Alzheimer's disease. In addition, they are taking the first steps towards translating these laboratory discoveries into clinical applications.

© 2017 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Keywords:*

Anti-ageing therapies  
Ageing  
Life expectancy  
Alzheimer's disease  
 $\beta$ -amyloid

### Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia en los ancianos y se estima que afectará a más de 100 millones de personas en todo el mundo para el año 2050<sup>1</sup>. La EA provoca la alteración de múltiples funciones corticales superiores, incluyendo la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje

y el juicio<sup>2</sup>. A nivel histopatológico, se caracteriza por la pérdida neuronal, placas seniles extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares<sup>3</sup>. Las placas seniles están formadas principalmente por un péptido de 40 a 42 aminoácidos, beta-amiloid (BA), que se produce a partir de la proteína precursora de amiloide (APP). Debido a la escasa solubilidad, sobre todo del péptido  $\beta$ A42, este se agrega, formando hojas plegadas de difícil degradación. A su vez, esto activa el sistema inmune, en especial las células microgliales, que acentúan la lesión por inflamación y la liberación de radicales libres<sup>4</sup>. Los ovillos neurofibrilares están compuestos fundamentalmente por filamentos helicoidales formados por proteínas tau hiperfosforiladas. Es este estado el que provoca la precipitación y agregación de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrcaastro@ull.edu.es (R. Castro Fuentes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2017.02.007>

0211-139X/© 2017 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

dichas proteínas, con lo cual se ve entorpecido el transporte axonal y aparece la neurodegeneración por posible apoptosis. Actualmente no existen métodos eficaces para prevenir, curar o incluso ralentizar la progresión de la enfermedad. De hecho, el tratamiento farmacológico actual empleado para la EA es sintomático, es decir, no actúa en el proceso etiopatogénico de la enfermedad<sup>2,4</sup>.

La vejez y el proceso de envejecimiento subyacente se considera que son los principales factores de riesgo independientes de enfermedades crónicas, como la aterosclerosis, la artritis, el cáncer y la demencia en el mundo occidental<sup>5,6</sup>. Una consecuencia de estas 2 tendencias es que actualmente hay muchos riesgos que compiten por la muerte y discapacidad en las personas de edad muy avanzada. Por lo tanto, cualquier beneficio en el tratamiento y diagnóstico de una sola enfermedad, en la esperanza de vida de las personas mayores, será marginal<sup>7</sup>. La persona mayor suele tener muchas comorbilidades y enfermedades crónicas, y el tratamiento o prevención de una enfermedad simplemente los deja inmediatamente susceptibles a los efectos de otras enfermedades. Por esta razón, la eliminación de una enfermedad crónica no extenderá radicalmente la esperanza de vida máxima humana. Esta circunstancia puede ser aplicable también a la EA<sup>8</sup>. Afortunadamente, la comprensión de los mecanismos moleculares del envejecimiento ha progresado rápidamente en las últimas décadas<sup>9</sup>. Esto ha propiciado un cambio de paradigma a tal punto que, actualmente, podemos afirmar que el envejecimiento no es un proceso inalterable.

El enfoque alternativo para la prevención de la enfermedad en las personas mayores, promovido por Olshansky et al.<sup>6</sup>, se ha denominado el «dividendo de la longevidad». Al retrasar el proceso de envejecimiento, debería ser posible retrasar todas las enfermedades relacionadas con la edad y la discapacidad, como la EA, en vez de atacar las enfermedades como «entidades estanco independientes» de una en una (fig. 1). El desarrollo de nuevas intervenciones y dianas farmacológicas, basadas en la biología del envejecimiento, representa una prioridad para los seres humanos y una importante oportunidad para la industria farmacéutica<sup>10</sup>. Sin embargo, la cuestión es si esto podrá lograrse en un plazo oportuno de tiempo, dado que la evaluación de la longevidad en los seres humanos requiere décadas, y el desarrollo de terapias farmacológicas para enfermedades estándar lleva ya más de una década. La disponibilidad de modelos animales de vida corta ha permitido la realización

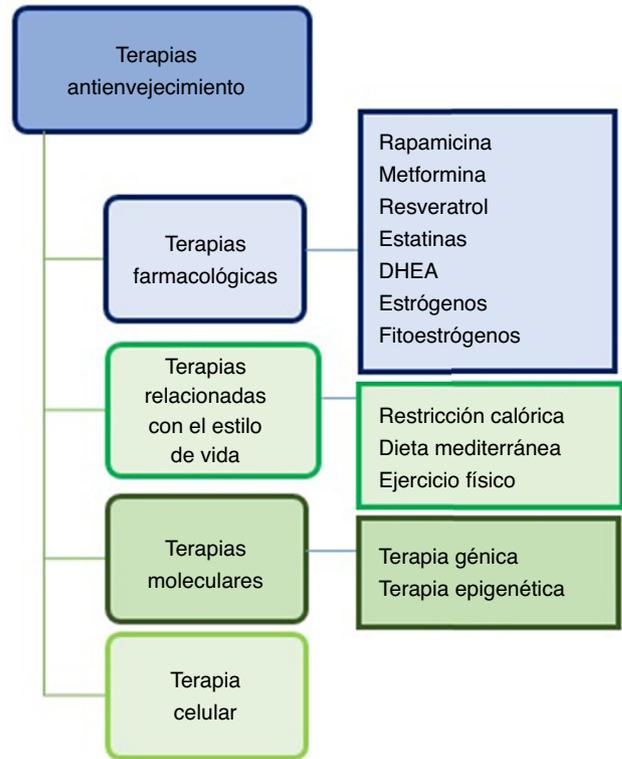


Figura 2. Terapias anti-envejecimiento para la EA.

de intervenciones que reducen en la medida de lo posible el envejecimiento a diferentes niveles, actuando en distintas dianas moleculares, y que frenan o retrasan enfermedades asociadas al envejecimiento.

En esta revisión conoceremos las terapias anti-envejecimiento mejor estudiadas en modelos animales de EA, y cuáles de estas terapias están siendo aplicadas en ensayos clínicos. Podemos clasificarlas en 4 grupos: farmacológicas, relacionadas con el estilo de vida, moleculares (génica y epigenética) y celulares (fig. 2).

### Terapias farmacológicas

#### Rapamicina

La rapamicina es un producto natural inhibidor de la vía mTOR (target of rapamycin) cinasa, además de ser un potente inductor de autofagia<sup>11</sup>. A su vez, regula las rutas de señalización celular esenciales y está implicada en el acoplamiento del estímulo de crecimiento y la progresión del ciclo celular. La rapamicina, al inhibir a mTOR, detiene la división celular<sup>12</sup>, restaura la función vascular y aumenta la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial<sup>13</sup>.

La rapamicina aumenta significativamente tanto la esperanza de vida como la de salud en ratones y diversos organismos simples como levaduras, gusanos o moscas<sup>14</sup>.

Los primeros estudios realizados en modelos en ratones con EA confirmaron que la rapamicina previene la pérdida cognitiva, a nivel de la memoria, y favorece la restauración del flujo sanguíneo cerebral y la densidad cerebrovascular, funciones que se ven comprometidas en la EA. Este fármaco sería útil para evitar el deterioro cognitivo en las primeras etapas de la EA<sup>15</sup>. Por otro lado, la rapamicina reduce los niveles de ciclofilina a nivel vascular, lo que supone efectos neuroprotectores significativos en la integridad vascular, suficientes para provocar una mejora a nivel cognitivo, debido a que en la EA hay valores elevados de esta citocina proinflamatoria<sup>16</sup>. Por último, además de disminuir la



Figura 1. Estrategias de prevención/retraso para la EA. A) la estrategia actual consiste en investigar los procesos celulares y moleculares de la propia enfermedad; B) la estrategia propuesta incide en investigar los procesos subyacentes al envejecimiento.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7304338>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7304338>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)