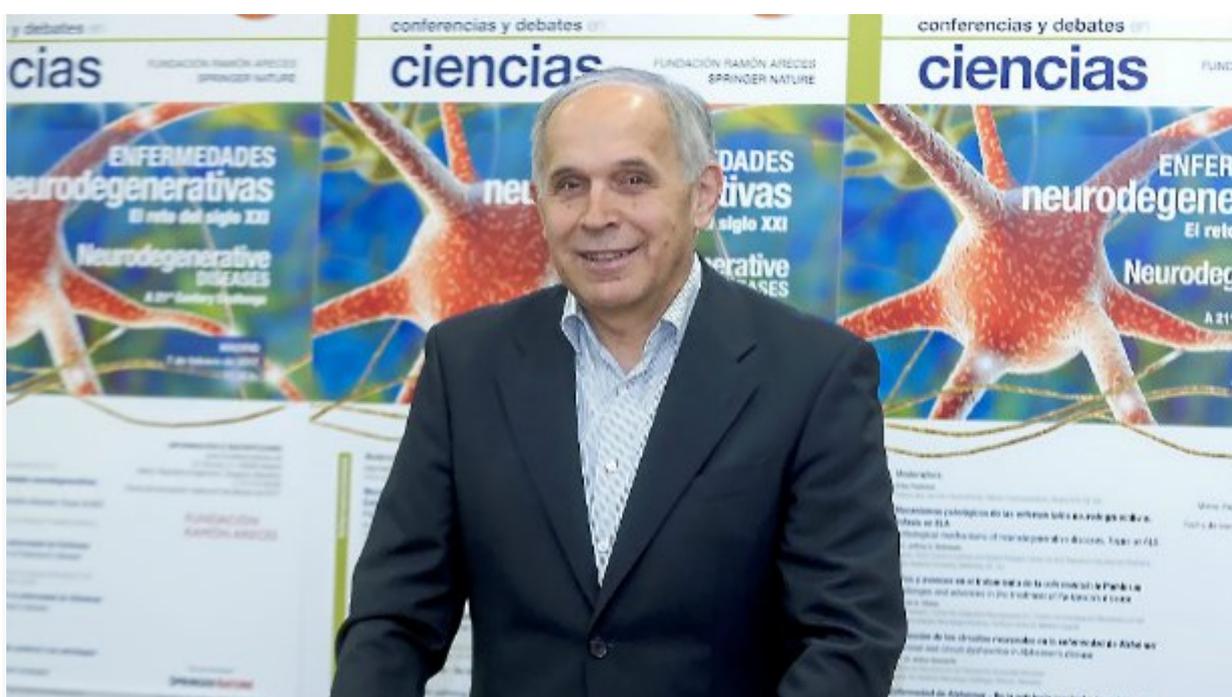


La hiperactividad neuronal podría marcar el inicio del Alzheimer

Las nuevas técnicas de estudio del cerebro *in vivo* han replanteado conceptos tradicionales. En fases precoces, la alteración de circuitos sería más importante que la pérdida de células.

María Sánchez-Monge. Madrid | maria.sanchez@diariomedico.com | 13/02/2017



Arthur Konnerth, director del Instituto de Neurociencia de la Universidad Técnica de Múnich. (José Luis Pindado)

La humildad es uno de los rasgos que mejor definen a los neurocientíficos, que reconocen abiertamente lo poco que saben sobre su objeto de estudio, el cerebro. El ganador del premio *Brain* en 2015, Arthur Konnerth, no es una excepción: **"En la actualidad carecemos de un entendimiento detallado sobre cómo funciona el cerebro y el reto que se nos plantea en el Alzheimer y el resto de las enfermedades neuropsiquiátricas es que estamos intentando tratar algo que no sabemos cómo funciona"**. Por esta razón, "la mayoría de los tratamientos

disponibles tienen unas dianas terapéuticas muy amplias, a pesar de que solo unas pocas células están realmente enfermas". Konnerth, que ha participado en el IX ciclo de conferencias en ciencias organizado en Madrid por la Fundación Ramón Areces y Springer-Nature, está especializado en el desarrollo de técnicas que permiten medir de forma precisa la actividad celular *in vivo* en modelos animales. **Su equipo fue capaz de registrar por primera vez**, valiéndose de la microscopía de dos fotones, **los circuitos en el cerebro intacto**.

- **"El reto que se nos plantea en el Alzheimer y el resto de las enfermedades psiquiátricas es que estamos intentando tratar algo que no sabemos cómo funciona"**

Disfunción de circuitos

Buena parte de su carrera se ha centrado en el estudio de la disfunción de los circuitos neuronales en la enfermedad de Alzheimer. "Empezamos con una pregunta muy simple -exponen-. **Queríamos averiguar qué es lo que está modificado en esta patología**". Lo que se daba por sentado es que se produce una muerte celular masiva, **"los circuitos están rotos y hay una reducción de la actividad"**. Pero Konnerth, director del Instituto de Neurociencia de la Universidad Técnica de Múnich, hizo un descubrimiento sorprendente: "Observamos que había una fracción de células que estaban demasiado activas". Ese fue el punto de partida de la línea de investigación sobre la hiperactividad en el Alzheimer. Al parecer, esa hiperactividad del hipocampo precede a la formación de placas de péptido amiloide beta. Por lo tanto, **"la parte soluble del amiloide beta puede inducir el incremento de actividad"**. Esta idea ha supuesto un giro respecto a la concepción tradicional de que el deterioro de las funciones cognitivas que se observa en los enfermos de Alzheimer se debe a una reducción de la actividad neuronal y sináptica y, finalmente, a la muerte neuronal.

Según el neurocientífico, "el gran problema de la enfermedad no serían las células con actividad reducida o que ya no están presentes, sino que algunas neuronas están demasiado activas y envían señales erróneas continuamente al circuito". **Esta mayor actividad se ha observado en animales, pero también en humanos.**

- **"La epilepsia se caracteriza por un aumento de actividad neuronal y, en términos de cognición, algunos afectados tienen síntomas similares a los del Alzheimer"**

Por otra parte, se trata de un rasgo compartido con otras enfermedades neurológicas, como la epilepsia, que como es bien sabido se caracteriza por la hiperactividad. **"Además, hay personas con epilepsia que, en términos de cognición, tienen síntomas similares a los del Alzheimer,** como una reducción en el tiempo de reacción o dificultad para recordar".

Oscilación lenta

Un descubrimiento reciente del grupo de Konnerth, realizado en ratones y confirmado en humanos, relaciona la hiperactividad con una actividad cerebral muy relevante: las oscilaciones lentas, especialmente prominentes durante el sueño REM y cruciales para la consolidación de la memoria. **"Lo que hemos observado es que estas ondas están alteradas en los modelos murinos. Y esta perturbación está vinculada con la hiperactividad"**.

El siguiente paso tras este hallazgo fue intentar tratar a los ratones afectados por esas oscilaciones anómalas. Se administraron a los animales fármacos que incrementaban la inhibición GABAérgica y se obtuvieron los resultados esperados: se redujo la hiperactividad y las ondas volvieron a la normalidad. **"Aún es pronto para saber si una estrategia similar funcionaría en humanos"**, recalca Konnerth, para quien lo importante es que el éxito del tratamiento ha servido para confirmar la hipótesis.

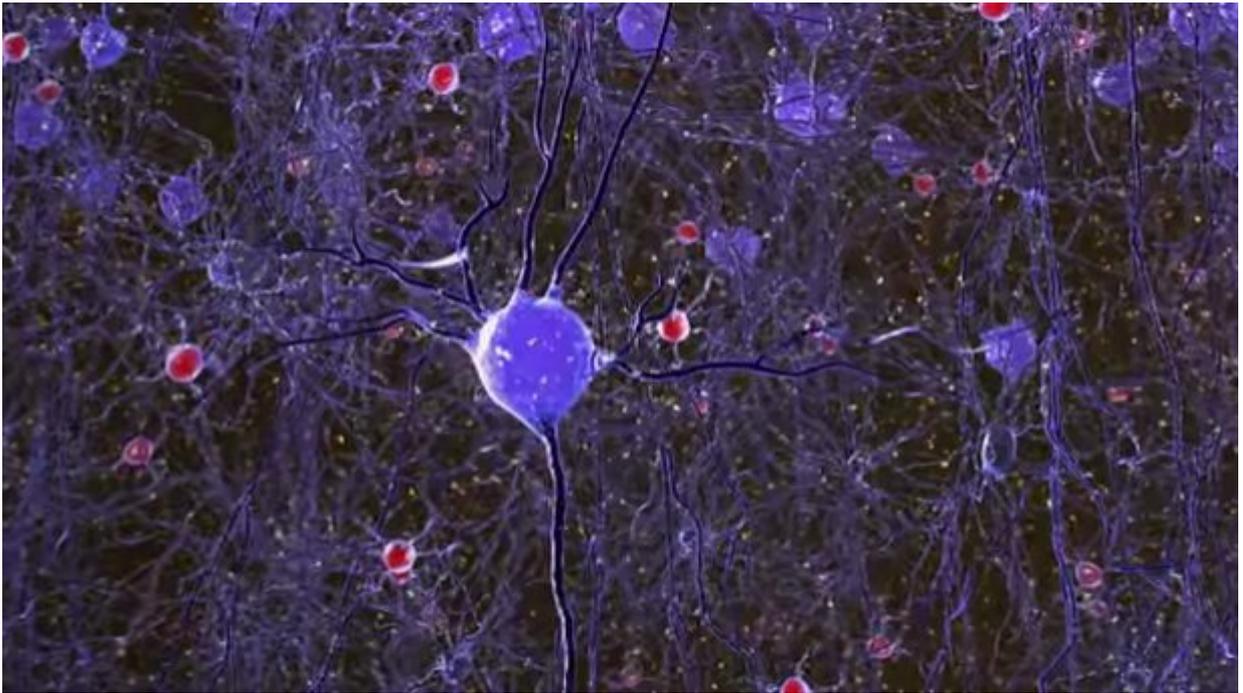
También corroboraron que las alteraciones de la propagación de oscilaciones lentas están directamente relacionadas con el amiloide beta. Por lo tanto, **este péptido mantiene la primacía como diana terapéutica en Alzheimer**. Ahora bien, lo que no está tan claro es en qué momento y qué forma de amiloide beta es la que hay que atacar.

Una de las grandes apuestas terapéuticas es la inmunoterapia basada en anticuerpos frente al amiloide beta, que de momento no ha cosechado ningún éxito remarcable y sí algún estrepitoso fracaso.

Konnerth ha identificado un error de enfoque: **"El criterio ha sido si los anticuerpos reducen el tamaño de las placas de amiloide beta, pero nadie había mirado la función"**. Él y su equipo lo hicieron y observaron en ratones que el tratamiento reducía las placas, pero no mejoraba la actividad cerebral. La interpretación es compleja, pero él da una pista: "La eliminación de las placas no nos dice mucho sobre lo que pasa con los componentes solubles".



[La hipótesis amiloide se mantiene firme en Alzheimer](#)



Restaurar las oscilaciones gamma reduce la formación de amiloide beta en Alzheimer



Un medicamento para Alzheimer asintomático entra en fase IIb-III



Más sobre Neurología

Tres grandes preguntas sin respuesta

¿Cuál es la causa fundamental de la enfermedad de Alzheimer?

Desde hace años se debate la validez de la teoría de la acumulación del péptido amiloide beta como principal factor impulsor del Alzheimer. Pero lo cierto es que ninguna hipótesis alternativa ha conseguido el consenso necesario para erigirse en dominante y desbancar a la tradicional. La mayoría de los neurocientíficos cierran filas en torno a la teoría amiloide, con más o menos matices. Esto no significa que tengan todas las claves; al contrario, aún no se sabe exactamente cómo actúa el amiloide beta, qué sucede antes de que se formen las placas, qué papel juegan otras proteínas...

¿Por qué no se ha conseguido ningún fármaco eficaz?

Ningún medicamento ha conseguido alterar el curso natural de la enfermedad y la tasa de fracaso de los ensayos clínicos es descorazonadora: nada menos que del 99 por ciento. El pasado mes de diciembre se difundieron los malos resultados en fase III de una de las mayores promesas, solanezumab. Muchos expertos creen que los tratamientos se prueban en fases demasiado avanzadas, cuando la enfermedad progresa durante años antes de producir síntomas. No obstante, no hay garantías de que el tratamiento en fase prodrómica funcione.

¿Es posible prevenir la patología con un estilo de vida saludable?

Las propuestas no farmacológicas han sido objeto de una intensa investigación y hay varios trabajos en marcha. Estudios observacionales han mostrado que las personas que hacen más ejercicio y siguen dietas más sanas tienden a padecer la enfermedad a una edad más avanzada. Ahora se trata de llevar a

cabo ensayos controlados que permitan medir de forma más precisa el papel que juega el estilo de vida. Por ejemplo, el estudio Exert evaluará el efecto del ejercicio aeróbico de alta intensidad en individuos con deterioro cognitivo leve.

FUENTE: DIARIO MÉDICO