

## Vacunación frente a la enfermedad de Alzheimer

Dr. José Uberos Fernández  
Profesor Titular de Universidad acreditado.  
Universidad de Granada

Ultima revisión: 26 de Julio de 2012

La enfermedad de Alzheimer es la causa mas frecuente de demencia en el sujeto anciano, estos pacientes desarrollan agregados de péptidos de  $\beta$ -amiloide que se manifiestan como placas de amiloide o como una angiopatía amiloidea cerebral. Las cadenas de  $\beta$ -amiloide se producen a partir de la proteólisis de una glucoproteína transmembrana, el precursor de la  $\beta$ -proteína amiloidea. Las placas de amiloide contienen dos formas principales de  $\beta$ -amiloide con 40 y 42 aminoácidos. El  $\beta$ -amiloide de 42 aminoácidos es altamente amiloidogénico y las formas oligómeras son neurotóxicas. Diversas hipótesis sostienen que la eliminación de los depósitos de  $\beta$ -amiloide y la prevención en su depósito serian curativos. La inmunoterapia frente a la  $\beta$ -amiloide se considera una de los procedimientos mas prometedores para conseguir estos objetivos. La inmunización del ratón con  $\beta$ -amiloide previene el depósito de  $\beta$ -amiloide en el cerebro y mejora la memoria y los trastornos del aprendizaje. Estas observaciones han recomendado la realización de ensayos clínicos en fase II para evaluar la seguridad y tolerabilidad de una vacuna con agregados de  $\beta$ -amiloide. Las observaciones derivadas de estos ensayos permiten afirmar que el 6% de los pacientes incluidos desarrollan meningoencefalitis y sólo un 20% desarrollan niveles de anticuerpos anti  $\beta$ -amiloide, indicando que los enfermos con enfermedad de Alzheimer tienen una mala respuesta a la vacunación con  $\beta$ -amiloide, bien debido a la edad de los pacientes o a la baja inmunogenicidad del  $\beta$ -amiloide. Algunos pacientes desarrollan hemorragias cerebrales, lo que podría estar en relación con un aumento de los depósitos de amiloide vascular. Para mejorar la respuesta ligada a células T, Kou Jinghong y cols. (1), han construido un vector de adenovirus que codifica 11 tandem repetidos de  $\beta$ -amiloide unidos al dominio Ia de la exotoxina A de pseudomona. La vacunación nasal en el modelo murino de enfermedad de Alzheimer induce una respuesta Th2 y reduce los depósitos de  $\beta$ -amiloide en el cerebro, aumentando el porcentaje de respuesta en los vacunados. Las estatinas inhiben la reductasa del 3-hidroxil-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) e inhiben la síntesis de colesterol, en la práctica clínica se han mostrado útiles para reducir el riesgo cardiovascular, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer. Estudios epidemiológicos retrospectivos muestran que los pacientes que toman estatinas tienen un riesgo menor de desarrollar enfermedad de Alzheimer; sin embargo los resultados de los ensayos clínicos con estatinas son inconsistentes, tal vez debido a las diferentes dosis utilizadas. El efecto beneficioso de las estatinas en la enfermedad de Alzheimer puede ser ejercidos por un mecanismo pleiotrópico a altas dosis. Algunos de estos efectos pleiotrópicos de las estatinas incluyen reducción de la producción de  $\beta$ -amiloide, disminución de la respuesta inflamatoria, protección de las neuronas de las excitotoxinas, apoptosis y estrés oxidativo, promoviendo la sinaptogénesis.

Jinghong y cols. (1), han evaluado en un ensayo clínico la combinación de estatinas y la vacuna DNA frente a  $\beta$ -amiloide y un vector de adenovirus ya comentado. Los autores evalúan en el modelo murino de enfermedad de Alzheimer, 4 grupos: un grupo que recibe PBS (Control) y alimentación normal, un grupo que recibe simvastatina a dosis equivalente a 50 mg/Kg, un grupo que recibe vacunación frente a  $\beta$ -amiloide sola y un cuarto grupo que recibe la combinación de estatinas y vacunación. En los grupos a los que correspondía vacunación, un mes después de recibir simvastatina los ratones eran inmunizados nasalmente con una vacuna DNA 2 dosis semanales, seguida de la vacunación con un vector adenovirus, dos dosis a la semana. Dado que los niveles de anticuerpos declinaban rápidamente se administraron cada dos meses una dosis booster de una vacuna de  $\beta$ -amiloide conjugada. El tratamiento con simvastatina se administró durante 11 meses. Los ratones incluidos en el ensayo tenían mas de

21 meses de edad. La respuesta de anticuerpos observada en los ratones tratados con simvastatina y vacuna DNA con booster adenovirus es significativamente mayor que en los restantes grupos no obstante el periodo en el que se produce este incremento de anticuerpos fue corto. Sin duda el factor de inmunosenescencia juega en contra de la consecución de una respuesta inmunitaria efectiva. Los autores concluyen que el tratamiento con simvastatina mejora la respuesta conseguida tras la vacunación, aunque los resultados distan de ser óptimos para su generalización a humanos.

Dr. José Uberos Fernández  
Hospital Clínico San Cecilio, Granada

## **REFERENCIAS**

- (1) Kou J, Song M, Pattanayak A, Lim JE, Yang J, Cao D, et al. Combined treatment of AB immunization with statin in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimmunology* 2012 Mar;244:70-83.

## Referencias

- (1) Kou J, Song M, Pattanayak A, Lim JE, Yang J, Cao D, et al. Combined treatment of AB immunization with statin in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimmunology* 2012 Mar;244(1ΓÇô2):70-83.