

“Alzheimer”, ¿enfermedad o efecto secundario natural de la edad?

José Luis Marco-Contelles.

Instituto de Química Orgánica General (CSIC), C/ Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid; CIBERER, CIBER, ISCIII, Madrid, iqoc21@iqog.csic.es.

NOTA: Las ideas aquí vertidas son solo del autor.

SI NO HAY TERAPIA, ES INCURABLE, Y NO ES UNA ENFERMEDAD

Entre las definiciones de “enfermedad”, la de la OMS (“Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, **por causas en general conocidas**, manifestada por síntomas y signos característicos, y **cuya evolución es más o menos previsible**”), me parece la que procede para ponernos en contexto, de acuerdo con el título de esta contribución.

Hace unos años, publiqué un “viewpoint” (Marco-Contelles, 2019) en un intento de atraer la atención de los lectores sobre algunos conceptos a menudo olvidados, posiblemente a propósito, para seguir favoreciendo la llamada “hipótesis de oro de la enfermedad de Alzheimer (EA)” por encima de, y excluyendo, otras alternativas. Allí se podía leer: “...AD is just a biologically programmed engineered obsolescence...”; “...older people showing typical identified biomarkers of AD, such as A β and tau at the autopsy, behaved and enjoyed an active normal life, and older people not showing typical identified biomarkers of AD suffer from dementia...” (Garrett, 2019).

Cinco años más tarde, seguimos igual, con la misma errónea y persistente hipótesis...Uno se pregunta, perplejo, qué más tiene pasar. Ya no es suficiente que los muy caros anticuerpos monoclonales, como *Lecanemab*, hayan sido un fracaso. Es más, en este caso hay claras evidencias de que la aproximación terapéutica anti-A/P es más que improbable que pueda generar beneficios cognitivos significativos, siendo *Lecanemab* un producto biológico no seguro, ni eficiente (Kepp, 2023).

¿Y entonces? Pues que algunas poderosas compañías farmacéuticas han apostado decidida, y escandalosamente, por lo más caro, a toda costa, para generar los máximos beneficios, y ahí están los amigos de la FDA (US) para acelerar y aprobar lo que sea, y cuando sea, a partir de datos preliminares, no confirmados...!Que una prueba no confirmada no te amargue un pelotazo bursátil! No, hay que seguir dando la matraca con la hipótesis de oro, apoyándose en la labor encomiable por la causa de los editores de las revistas de prestigio...No se puede admitir a estas alturas que lo del “A β / tau” haya sido un fiasco monumental, que haya fracasado por completo en identificar un agente para la EA, y que por lo tanto, dista mucho de ser el origen y causa de la patología, con todo lo que puede dar de sí aún, en papers perfectamente prescindibles, con mucho índice de impacto, y en suculentas grants...

Los viejos del lugar todavía recordamos el desprecio intelectual y moral a que te sometían los guardianes de la ortodoxia, cuando te identificabas (humildemente) como un químico médico de la EA diseñando análogos de tacrina para la terapia de la EA (Romero, 2013)... Pero hombre, decían, no le da Ud. vergüenza trabajar en aproximaciones que solo proporcionarían un tratamiento sintomático, como donepezilo, rivastigmina y galantamina, los inhibidores de las enzimas colinesterasas, aprobados para uso clínico de la EA. Aquí hay que hacer, decían (y este término me encanta): “disease-modifying therapies” basados en el “A β /tau”..., claro. O cuando, en un alarde de modernidad, más tarde confesabas con orgullo y superioridad intelectual que sí, pero que tus moléculas eran multitarget (Oset-Gasque and Marco-Contelles, 2018)...Ni por esas: ¡que lo que suyo es el *cocktail* farmacológico de toda la vida..., hombre!

No obstante, si después de más de 100 años con la EA por medio, si todavía no se ha encontrado una terapia eficaz, es que hay algo que no encaja en este rompecabezas. Si todos los múltiples y diversos millonarios esfuerzos científicos procedentes de diversas áreas y esferas han sido inútiles, ¿qué pasa aquí?

Yo, personalmente, acaricio la idea de que no va a ser posible jamás encontrar una terapia para esta enfermedad (¿?). Y la pongo en cursiva y entre interrogantes, ya que como citaba al principio, en una enfermedad **hay causas en general conocidas, y su evolución es más o menos previsible...** Y en la EA, ni sabemos las causas, y el desenlace (fatal) no está asociado a la patología *per se*. En suma, ¿es procedente calificar la EA como una enfermedad?

¿Nos podríamos repensar la EA, no como una enfermedad, sino como una respuesta y consecuencia de la edad, del paso inexorable del tiempo, asociada a factores genéticos, ambientales y/o estilos de vida incorrectos, que producen la conocida sintomatología, pero desgraciadamente sin terapia posible? ¿No es acaso la EA el precio que hay que pagar por vivir más y con mejor calidad de vida? Nuestros recientes antepasados no pudieron mayoritariamente sufrir esta patología porque su calidad de vida, pobre asepsia, higiene, pestes, guerras, etc. les impidió llegar a viejos...

El punto no es trivial, porque ¿no estaremos dedicando masivos recursos para encontrar una medicina para una enfermedad incurable, pero inevitable en ciertas condiciones personales? ¿No sería más razonable emplearlos en el apoyo y cuidado de los mayores afectados, las familias y cuidadores que los tienen a su cargo, contribuyendo a una muerte digna?

Y termino: Si no hay terapia, es incurable, y no es una enfermedad; es otra cosa... Ahí lo dejo.

REFERENCES

1. Marco-Contelles J. $A\beta$ /Tau, lobby or religion? ACS Med. Chem. Lett. 2019; 10: 1361-1362.
2. Garrett MD. Curing Alzheimer's disease: Myriad causes and myriad cures await. OBM Geriatrics 2019; 3: 1-16.
3. Kepp KP *et al.* The anti-amyloid monoclonal antibody Lecanemab: 16 Cautionary notes. J. Alzheimers. Dis. 2023; 94: 497-507.
4. Romero, A.; Cacabelos, R.; Oset-Gasque, M. J.; Samadi, A.; Marco-Contelles, J. Novel tacrine-related drugs as potential candidates for the treatment of Alzheimer's disease. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 1916 – 1922.
5. Oset-Gasque MJ, Marco-Contelles, J. Alzheimer's disease, the "One-Molecule, one-Target" Paradigm, and the multi-target directed ligand approach. ACS Chem. Neurosci. 2018; 9: 401-403.