



Artículo de revisión

Copolímero-1 como terapia potencial para el deterioro cognitivo leve

Copolymer-1 as potential therapy for mild cognitive impairment

Macarena Fuentes-Fernández-Cueto,* Antonio Ibarra†

* Estudiante de Medicina, Universidad Anáhuac México Campus Norte.

† Doctor, Fundador y Coordinador del CICSA.

Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICSA); FCS, Universidad Anáhuac México Campus Norte; Huixquilucan Edo. de México.

Citar como: Fuentes-Fernández-Cueto M, Ibarra A. Copolímero-1 como terapia potencial para el deterioro cognitivo leve. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2023; 51 (3): 144-150. <https://dx.doi.org/10.35366/115406>

RESUMEN

El deterioro cognitivo leve (DCL) es una etapa temprana de la pérdida de la capacidad cognitiva que puede preceder a la demencia y a la enfermedad de Alzheimer (EA). La neuroinflamación juega un papel preponderante en la patogenia de DCL. Uno de los tratamientos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para las recaídas-remisiones de esclerosis múltiple es el copolímero-1 (Cop-1), también conocido como acetato de glatiramer, un polipéptido sintético de cuatro aminoácidos. El efecto terapéutico de Cop-1 se debe a que promueve la inmunomodulación a través de un cambio de fenotipo de los linfocitos T de proinflamatorio a antiinflamatorio y estimula la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *Brain-Derived-Neurotrophic Factor*), una neurotrofina involucrada en la neurogénesis y la generación de la potenciación hipocámpal a largo plazo. Los niveles de BDNF se encuentran significativamente disminuidos en pacientes en proceso de envejecimiento y con DCL, de manera que la inmunización con Cop-1 podría promover la plasticidad sináptica y la memoria al aumentar la producción de BDNF en estos pacientes.

Palabras clave: acetato de glatiramer, deterioro cognitivo leve, neuroinflamación, neurogénesis, copolímero-1.

ABSTRACT

Mild Cognitive Impairment (MCI) is an early stage of loss of cognitive ability that can precede dementia and Alzheimer's disease (AD). Neuroinflammation plays a major role in the pathogenesis of MCI. One of the treatments approved by the United States' Food and Drug Administration (FDA) for relapsing-remitting multiple sclerosis is Copolymer-1 (Cop-1), also known as glatiramer acetate, a synthetic polypeptide of four amino acids. The therapeutic effect of Cop-1 is due to the fact that it promotes immunomodulation through a change in the phenotype of T lymphocytes from proinflammatory to anti-inflammatory and stimulates the production of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a neurotrophin involved in neurogenesis and generation of hippocampal long-term potentiation. BDNF levels are significantly decreased in aging patients with MCI, so Cop-1 immunization could promote synaptic plasticity and memory by increasing BDNF production in these patients.

Keywords: glatiramer acetate, mild cognitive impairment, neuroinflammation, neurogenesis, copolymer-1.

Abreviaturas:

DCL = deterioro cognitivo leve.

EA = enfermedad de Alzheimer.

SNC = sistema nervioso central.

EM = esclerosis múltiple.

Cop-1 = copolímero-1.

BDNF = factor neurotrófico derivado del cerebro.

ROS = especies reactivas de oxígeno.

VCI = deterioro cognitivo vascular.

PET = tomografía por emisión de positrones.

TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa.

IL = interleucina.

NMDAR = receptor de N-metil-D-aspartato.

LTP = potenciación a largo plazo.

EAE = encefalomiелitis autoinmune experimental.

Recibido: 19/05/2023. Aceptado: 14/08/2023.

Correspondencia: Antonio Ibarra

E-mail: jose.ibarra@anahuac.mx



INTRODUCCIÓN

El deterioro cognitivo leve (DCL) es mejor entendido como una etapa que precede al menoscabo de la memoria que puede dirigir a la demencia. La definición actual de DCL incluye ausencia de demencia, ausencia o deterioro funcional mínimo, y datos objetivos de pruebas cognitivas. El DCL puede clasificarse en dos subtipos que dependen de la presencia o ausencia del deterioro de la memoria del paciente (DCL amnésico o no amnésico) y del número de dominios afectados por problemas cognitivos (atención, función ejecutiva, lenguaje, habilidades visoespaciales, etcétera).¹

Más de 90% de los pacientes con DCL amnésico que progresan hacia demencia cumplen los criterios para la enfermedad de Alzheimer (EA). El subtipo no amnésico de DCL es menos frecuente que el subtipo amnésico y puede preceder a otras demencias además del Alzheimer, entre las que se encuentran la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal.¹ Algunas de las características que se presentan en el DCL incluyen formación de ovillos neurofibrilares a nivel intracelular, depósito extracelular de amiloide, estrés oxidativo, pérdida neuronal, degeneración sináptica, disfunción colinérgica, enfermedad cerebrovascular y neuroinflamación.

Al aplicar criterios diagnósticos uniformes sabemos que la prevalencia a nivel mundial del DCL oscila en 6 y 12%. De éstos, la prevalencia de DCL amnésico es de 11.1%, mientras que la prevalencia de DCL no amnésico es de 4.9%.¹ Esta prevalencia aumenta con la edad y los hombres son más propensos a presentar este deterioro. Así también existen otros factores de riesgo que aumentan la posibilidad de presentar DCL, por ejemplo, factores de riesgo vascular (enfermedades como la diabetes mellitus e hipertensión), apolipoproteína E (APOE) genotipo $\epsilon 4$, trastornos respiratorios del sueño, deficiencia de vitamina D, padecer alguna enfermedad crónica previa y tener un menor nivel educativo.²

Aunque los pacientes con DCL tienen mayor posibilidad de presentar demencia en comparación con la población general, todavía existe una gran variabilidad. La tasa de progresión anual de DCL a demencia es de menos de 5% a 10-20%. Por otro lado, 40 y 70% de los pacientes con DCL no progresarán hacia la demencia, incluso después de un lapso de 10 años.³

En la actualidad, aún no existe ningún tratamiento farmacológico efectivo para tratar el DCL; la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) no ha aprobado ningún medicamento para tratarlo.⁴

En estudios clínicos sobre la administración de inhibidores de colinesterasa en dosis regulares para el tratamiento de EA, se observó que en pacientes con DCL no disminuyó

el riesgo de progresar hacia la demencia ni se presentaron efectos significativos en sus funciones cognitivas.⁵

Por otro lado, se sabe que la memantina es un fármaco indicado para el tratamiento de EA. Aun cuando no existe evidencia del beneficio de utilizar este fármaco en pacientes con DCL, la memantina es con regularidad recetada para tratar esta condición. Una revisión sistemática de guías de práctica sobre DCL indicó que mientras la mayoría no apoya la intervención farmacológica en pacientes con DCL, otros contraindican el uso de inhibidores de colinesterasa y memantina en pacientes con esta condición.⁶

Debido al crecimiento de la expectativa de vida y a la existencia de riesgos asociados con la edad, como la diabetes mellitus y riesgos vasculares, es poco probable que se observe disminución en la incidencia de DCL en los años o décadas siguientes. Un mejor acceso a educación y la reducción de riesgos vasculares y depresión podrían retrasar los inicios de DCL. Sin embargo, falta mucho por hacer en lo que concierne a terapias para tratar el DCL. Deben llevarse a cabo pruebas clínicas aleatorizadas para evaluar los beneficios de la aplicación de nuevas terapias farmacológicas en pacientes con DCL que hayan sido identificados con un alto riesgo para progresar hacia EA a partir de imágenes moleculares (placas amiloides cerebrales detectadas por tomografía por emisión de positrones [PET]) y de pruebas de biomarcadores (niveles en líquido cefalorraquídeo de A β 42 y tau).⁷

La evidencia experimental sugiere que el sistema inmunológico participa de manera importante en las funciones cognitivas y que el deterioro cognitivo en ratones viejos se puede revertir mediante la inmunización con péptidos derivados del sistema nervioso central (SNC).⁸ El copolímero-1 (Cop-1) es un péptido sintético que consta de cuatro aminoácidos (alanina, lisina, ácido glutámico y tirosina) en una proporción fija molar. Este agente farmacológico está aprobado para tratar los casos de recaída-remisión de esclerosis múltiple (EM).⁹ Además de tener propiedades antiinflamatorias, el Cop-1 estimula la secreción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y genera neurogénesis. De esta manera, Cop-1 representa una opción terapéutica potencial para mejorar la cognición.¹⁰ En este artículo proponemos utilizar Cop-1 como un tratamiento novedoso y potencial para tratar el DCL.

Fisiopatología del deterioro cognitivo leve (DCL)

Existen mecanismos que juegan un papel importante en el DCL, incluyendo: formación de ovillos neurofibrilares, depósito de amiloide extracelular, estrés oxidativo, pérdida neuronal, degeneración sináptica, disfunción colinérgica, enfermedades cerebrovasculares y neuroinflamación.¹¹

1. Patología del ovillo neurofibrilar y del amiloide en el DCL

Los ovillos neurofibrilares están compuestos por proteínas tau hiperfosforiladas, cuya presencia en regiones temporales mediales se correlaciona con DCL. Pacientes con DCL presentan ovillos tau positivos, en particular en el hipocampo, amígdala y la corteza entorrinal.¹²

Los pacientes que son portadores del gen APOE $\epsilon 4$ tienden a progresar con mayor rapidez hacia la demencia. Las personas con EA que son portadoras de dicho gen tienen una mayor carga de amiloide que los no portadores. De igual forma, se ha demostrado en estudios de imágenes que personas presintomáticas portadoras del gen APOE $\epsilon 4$ presentan una disminución en el metabolismo de la glucosa cerebral, aumento de la deposición de amiloide, incremento de la atrofia cortical al igual que deterioro rápido de la memoria. Estos cambios patológicos son parecidos a aquellos observados en la EA y pueden representar una etapa temprana que precede la expresión clínica de DCL.¹³

2. Pérdida neuronal y estrés oxidativo en DCL

La corteza entorrinal, ubicada dentro de la región temporal media, es la que más experimenta pérdida celular en DCL. De igual manera, si existe atrofia celular en dicha corteza, ésta se llega a relacionar con un mal desempeño en las pruebas cognitivas como el mini-mental, lo que sugiere que la neuroregeneración de la corteza entorrinal aumenta la progresión del DCL hacia la demencia.¹⁴

Tanto el estrés oxidativo como la disregulación endosomal preceden a la expresión clínica, que aparece antes de que se presenten depósitos significativos de amiloide y la patología por tau; éstos son los cambios neuropatológicos más tempranos que se presentan en el hipocampo, la corteza y el núcleo basal de las personas con EA.¹⁵

La sobreexpresión de los marcadores de activación endosómica puede conducir a déficits neurológicos a largo plazo en el hipocampo y en el núcleo basal, lo que sería el inicio del DCL.¹¹ Por otro lado, los marcadores de estrés oxidativo se han reportado muy elevados en la neocorteza temporal y en el hipocampo de pacientes con DCL.¹⁶ Asimismo, el daño oxidativo a los lípidos, proteínas, ADN y ARN conduce a la fatiga neuronal, la interrupción del intercambio celular y a la disminución de la señalización trófica entre células vecinas. Aún más, el estrés oxidativo disminuye la expresión del receptor de tropomiosina cinasa B (TrkB) en el SNC, que es el receptor de BDNF¹¹ una neurotrofina involucrada en la neurogénesis, neuroregeneración, neuroprotección, plasticidad sináptica y supervivencia neuronal.¹⁷

En DCL, la reducción en la concentración y actividad de la enzima citocromo c oxidasa y la disminución del potencial de membrana mitocondrial conducen a la disfunción mitocondrial, que interrumpe la cadena respiratoria y la producción de ATP. Estas alteraciones están relacionadas con el

estrés oxidativo resultante del aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) en casos de DCL.¹⁷ Todavía más, elevaciones de ROS en el tejido cerebral conducen a la depresión hipocampal a largo plazo (LTD, por sus siglas en inglés) como resultado de las modificaciones en las proteínas transmembranales, como los canales iónicos y los receptores. Estas alteraciones producen a su vez una alteración en la señalización nicotínica colinérgica de las sinapsis neuronales y así inducen síntomas de deterioro cognitivo.¹⁸

De modo singular, la fosforilación de tau puede representar una respuesta neuronal compensatoria como respuesta al estrés oxidativo durante las primeras etapas del daño neuronal. Este mecanismo podría explicar por qué las neuronas portadoras de ovillos neurofibrilares pueden sobrevivir durante al menos dos décadas y que la formación de dichos ovillos no es lo que produce la muerte neuronal observada en DCL y EA, sino que dicha muerte es el resultado de un proceso de estrés oxidativo.¹¹

3. Degeneración sináptica en DCL

La pérdida neuronal puede resultar en una reducción del número de sinapsis. En especial en pacientes con DCL se ha observado una disminución significativa de plasticidad sináptica en el hipocampo. Debido a la pérdida neuronal y los defectos sinápticos se puede suponer un cambio en la estructura macroscópica del sistema límbico implicado en dicha patología.¹¹ Los estudios de resonancia magnética (RM) evidencian que en las primeras etapas de DCL existe participación de la corteza entorrinal y del hipocampo, lo que demuestra atrofia de estas estructuras límbicas en comparación con ancianos cognitivamente sanos.¹⁹

Una característica muy sobresaliente de las personas con DCL y EA es la pérdida de proteínas relacionadas con la sinapsis en la neocorteza, como lo es la sinaptofisina.²⁰

4. Disfunción colinérgica

Un déficit colinérgico relacionado a la pérdida neuronal en el núcleo basal de Meynert está también involucrado en el DCL amnésico. De hecho, estudios *postmortem* muestran un aumento en la actividad en la colina acetiltransferasa de la corteza frontal y en el hipocampo de personas mayores con DCL, lo que sugiere la existencia de un mecanismo compensatorio ante la deficiencia colinérgica.²¹

El lóbulo temporal medial recibe información del sistema basal colinérgico del cerebro anterior (CBF, por sus siglas en inglés), de manera que la neurodegeneración del CBF en apariencia inicia de modo temprano de la patogenia del DCL.¹¹ De hecho, en casos de DCL, las neuronas del CBF desarrollan cambios conformacionales tempranos y tardíos de los ovillos neurofibrilares.²²

5. Patología cerebrovascular

El deterioro cognitivo originado por un problema vascular (VCI, por sus siglas en inglés) puede variar desde DCL hasta demencia vascular inducida por un accidente cerebrovascular hemorrágico o isquémico. Lamentable es que la enfermedad cerebrovascular sea común en pacientes de edad avanzada, por ello, el tratamiento de los factores de riesgo vascular debe ser una estrategia de prevención crítica para la EA y el VCI.²³

Se ha demostrado que los pacientes con DCL tienen factores de riesgo vascular aumentados de manera considerable y presencia de enfermedad cerebrovascular.²⁴ Esto habla de la posibilidad que la patología cerebrovascular pueda estar involucrada en el desarrollo del deterioro de la memoria. En la actualidad, no se conoce el mecanismo exacto por el que la enfermedad cerebrovascular podría llevar a deterioro cognitivo. Sin embargo, las lesiones en los circuitos subcorticales y frontales involucrados en la memoria representan una posible causa. Además, aun en la ausencia de infartos macroscópicos, los pacientes con lesiones ateroscleróticas graves en la región intraarterial del cerebro son más propensos a desarrollar DCL.²⁵

Pacientes con DCL que llegan a presentar demencia por EA tienen una patología neurodegenerativa similar a la presentada en casos de EA. De manera interesante, pacientes con DCL que no muestran evidencia de deterioro en la cognición, con el tiempo presentan menos neurodegeneración y más patología cerebrovascular que aquellos que llegan hasta la demencia.²⁶ Finalmente, los papeles de las hiperintensidades de la materia blanca y de los pequeños infartos lacunares son cada vez más claros en el VCI.²⁷

6. Neuroinflamación

La neuroinflamación sostenida puede ocasionar daño al cerebro. De acuerdo con varios estudios, las condiciones neuroinflamatorias, tales como el envejecimiento, la genética, los metabolitos tóxicos, los trastornos autoinmunes, las enfermedades infecciosas, las lesiones cerebrales traumáticas y la contaminación del aire, son factores de riesgo importantes para la demencia.²⁸

Los estudios que utilizan tomografía por emisión de positrones (PET) junto con radioligandos inflamatorios (como la proteína translocadora-18 kDa (TSPO, por sus siglas en inglés) y los radioligandos para amiloide o tau, han reportado importante asociación entre la neuroinflamación con los niveles de amiloide cerebral en las primeras etapas de DCL, aunadas a poca o ninguna correlación con los niveles de tau en el cerebro. La neuroinflamación y los niveles de tau están más interrelacionados con la EA que con el DCL. Por lo tanto, el patrón especial neuroinflamatorio observado en DCL y EA podría explicarse por el depósito temprano de amiloide en las etapas iniciales de la enfermedad.²⁹

De modo singular, el gen APOE ϵ 4 exhibe un mecanismo neuroinflamatorio, en particular al promover una respuesta inmune proinflamatoria mediada por β -amiloide en el SNC, que tiene como consecuencia una disfunción neuronal y, por lo tanto, deterioro cognitivo.³⁰ La microglía y los astrocitos son los principales mediadores de la neuroinflamación. En particular, la microglía son células similares a los macrófagos que regulan la inmunidad innata del SNC. Asimismo, la microglía juega un papel importante en la modulación de la función sináptica al mejorar la formación o eliminación de sinapsis. De hecho, la sobreestimulación de la microglía induce disfunción sináptica a través de la liberación de citocinas proinflamatorias y productos neurotóxicos.³¹

La estimulación crónica de la microglía produce inhibición de la neurogénesis en el hipocampo.³² El fenotipo M1 de la microglía (proinflamatorio) libera citocinas que son neurotóxicas, entre las cuales se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina (IL)-1 β , IL-6 y ROS, que generan apoptosis neuronal. De modo particular, la IL-1 β promueve la hidrólisis de la esfingomielina en la membrana neuronal para producir ceramida, que a su vez activa señales proapoptóticas en las neuronas.¹⁷

En suma, niveles elevados de IL-1 β inducen deterioro de la memoria a través de la inhibición de la plasticidad sináptica en el hipocampo. Lo anterior se origina por la interrupción del ensamblaje del glutamato con su receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) y también porque se disminuye el número de NMDAR en esta misma región. Al estar relacionados con los procesos de consolidación de la memoria, los NMDAR en el hipocampo juegan un papel crucial en el desarrollo de potenciales de larga duración (LTP, por sus siglas en inglés).³³

Copolímero-1, de la evidencia experimental a la práctica clínica

Cop-1, también conocido como acetato de glatiramer, es un polipéptido sintético formado por cuatro aminoácidos L-alanina, ácido L-glutámico, L-lisina y L-tirosina.

Estos se encuentran en una relación molar fija y tienen un peso molecular de 4.7 a 11 kDa. El efecto terapéutico del Cop-1 –utilizado como terapia para la esclerosis múltiple (EM), una enfermedad autoinmune del SNC– se basa en la inmunomodulación, al provocar que el fenotipo celular pase de un proceso proinflamatorio a uno antiinflamatorio.³⁴ La inmunización Cop-1 promueve la secreción de citocinas de linfocitos Th2, como IL-4, IL-10 y el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), una citocina que inhibe la secreción de citocinas inflamatorias como el interferón gamma (IFN- γ) y el TNF- α . Al mismo tiempo que el Cop-1 ejerce una función neuroprotectora, también posee propiedades neuroregenerativas al aumentar la producción de BDNF, neurotrofina 3 y 4 (NT-3 y NT-4) y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1).³⁵

El BDNF está bastante involucrado en las sinapsis del hipocampo al participar en la potenciación a largo plazo (LTP), que es un proceso por el que las conexiones sinápticas entre neuronas se fortalecen con una activación frecuente. La LTP aumenta la fuerza sináptica al incrementar la amplitud de la corriente postsináptica excitatoria (EPSC, por sus siglas en inglés).³⁶ De esta manera, es capaz de reestructurar las sinapsis y aumentar el volumen de la espina dendrítica, y mejorar así la consolidación de la memoria y la fuerza sináptica.¹⁷ En resumen, se ha observado que los niveles de BDNF disminuyen de modo significativo en individuos con DCL¹⁷ por lo que la inmunización con Cop-1 como terapia puede promover la consolidación de la memoria al aumentar la producción de BDNF en individuos con DCL.

Existe evidencia de que la inmunización con Cop-1 estimula la neuroprotección y neurogénesis en enfermedades del SNC, en particular en accidentes cerebrovasculares isquémicos. Modelos experimentales en los que se provocó isquemia cerebral mostraron que la inmunización de Cop-1 puede reducir el volumen del infarto, mejorar la recuperación neurológica y mejorar la neurogénesis en la corteza cerebral, en la zona subgranular de la circunvolución dentada en el hipocampo y en la zona subventricular. La recuperación neurológica observada en animales que recibieron Cop-1 puede deberse a la presencia de células progenitoras neurales (NPC, por sus siglas en inglés) y al aumento del número de nuevas neuronas en las áreas mencionadas. Estudios anteriores y subsecuentes han demostrado que la inmunización con Cop-1 después de la isquemia cerebral aumenta las citocinas antiinflamatorias, los factores neurotróficos y la neurogénesis en las zonas subventricular y subgranular, disminuyendo el volumen del infarto y el déficit neurológico.³⁵

Se ha demostrado que la inmunización con Cop-1 tiene efectos neuroprotectores en modelos animales experimentales de EA. En tales casos, se observó que la inmunización con Cop-1 disminuyó la formación de placa amiloide, así como el deterioro cognitivo.³⁷ Como se mencionó con anterioridad, el deterioro cognitivo se asocia con una disminución de niveles de BDNF y deterioro de la función inmunitaria.³⁸ Al considerar lo anterior, estudios recientes muestran que la inmunización con Cop-1 puede mejorar los niveles de BDNF en el hipocampo e inducir una mejor función cognitiva; la inmunización con Cop-1 mejora la memoria y el aprendizaje, estimula la expresión de BDNF,¹⁰ al modular la función sináptica y la plasticidad relacionadas con la cognición y la memoria.³⁹

Además, dicha inmunización puede promover la migración y acumulación de linfocitos Th2 en el cerebro, permitiendo que interactúen con las células residentes y de esta manera restauren la función inmune. Las interacciones neuroinmunes son importantes para promover la neuroplasticidad relacionada con la memoria y el apren-

dizaje.⁴⁰ Ya que la inmunización con Cop-1 puede inducir neurogénesis,³⁵ y con ello mejora la función cognitiva,¹⁰ entonces el tratamiento con Cop-1 puede participar de manera importante en la reducción del deterioro cognitivo.

La EM se ha considerado por convención una enfermedad inflamatoria desmielinizante que afecta en especial los tractos de materia blanca en el SNC. Sin embargo, estudios histopatológicos avanzados y técnicas de imagen han demostrado que la EM también afecta la materia gris y, por ende, debería considerarse una enfermedad global del SNC.⁴¹ De hecho, en la actualidad se reconoce que la participación de la materia gris en la EM origina déficits neurológicos de largo plazo irreversibles, en particular aquellos relacionados con el deterioro cognitivo. Estas consecuencias están presentes en 70% de los individuos y afectan aspectos como la atención, el aprendizaje, la memoria, las funciones ejecutivas o la velocidad de procesamiento.⁴²

Un estudio reciente que evaluó el efecto terapéutico del Cop-1 sobre el deterioro cognitivo, reportó que en modelos animales de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE; modelo animal de EM) los ratones tratados conservaron las funciones cognitivas a diferencia de los ratones no tratados.⁴³ Estos resultados coinciden con estudios previos que afirman que la inmunización con Cop-1 previene el deterioro de la memoria a corto plazo en ratones que han sufrido recaídas y remisiones de EAE, y mejora el deterioro cognitivo inducido por hipoperfusión cerebral⁴⁴ o irradiación craneal en ratas.⁴⁵

Finalmente, individuos con EM que han sido tratados con Cop-1 muestran un funcionamiento cognitivo estable durante los 10 años de seguimiento.⁴⁶ Estudios clínicos han mostrado los beneficios de la inmunización con Cop-1 en personas con EM. Se ha reportado mejora en la función cognitiva, la depresión y la fatiga.⁴⁷ Sin embargo, aún se requieren ensayos clínicos aleatorios a largo plazo para demostrar el efecto de Cop-1 en la función cognitiva de individuos con EM.

Copolímero-1 como terapia potencial para el deterioro cognitivo leve

Existen varios factores que participan en el desarrollo del deterioro cognitivo. La activación de las células microgliales es otro factor importante. La microglía juega un rol preponderante en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas, en particular EA y DCL. Se ha visto que la estimulación microglial puede promover respuestas neuroinflamatorias, las cuales promueven DCL,⁴⁸ mediante liberación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y ROS.

Cop-1 tiene la capacidad de modular el sistema inmunológico de un fenotipo proinflamatorio a uno antiinflamatorio. Esta nueva terapia, podría disminuir la neuroinflamación y, por lo tanto, apoptosis neuronal y deterioro cognitivo. De igual modo se conoce que Cop-1

aumenta la secreción de factores neurotróficos, como el BDNF, asociados a la memoria al igual que el aprendizaje de consolidación. Por lo anterior, el Cop-1 puede proponerse como un tratamiento para mejorar la función cognitiva en individuos con DCL.

Estudios previos han demostrado que la inmunización de Cop-1 en ratas adultas jóvenes aumenta la concentración de BDNF en el hipocampo y se correlaciona con una mejora significativa de la función cognitiva.¹⁰ La evidencia preliminar demuestra que la inmunización del Cop-1 mejora la recuperación neurológica en individuos con DCL mediante la inducción de neuroprotección y neuroregeneración. Además de la evidencia preliminar que existe del efecto benéfico de la inmunización con Cop-1 en modelos experimentales, hay que considerar que COP-1 es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la EM remitente-recurrente, después de que se ha demostrado su seguridad y eficacia en la EAE.⁴⁹ El hecho de que Cop-1 o el acetato de glatiramer ya haya pasado por ensayos clínicos de fase I significa que su seguridad ya ha sido validada.

La evidencia reciente nos indica que la neuroinflamación juega un rol preponderante en la fisiopatología de DCL; sin embargo, todavía no se han identificado marcadores neuroinflamatorios como herramientas para el diagnóstico del mismo.⁴⁸ El desarrollo de dichos biomarcadores, aún debe abordarse en futuros estudios para ayudar a diseñar ensayos clínicos que monitoreen la respuesta microglial a nuevas terapias, como lo es Cop-1. Se requiere diseñar estudios para determinar la eficacia y seguridad a largo plazo de la inmunización con Cop-1. Como terapia aprobada por la FDA para la EM, es factible que la inmunización Cop-1 pueda probarse en futuros ensayos clínicos como tratamiento para DCL. Aunque la inmunización con Cop-1 representa una terapia prometedoras, se necesita más investigación para ayudar a incrementar la calidad de vida de las personas con DCL.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad Anáhuac el apoyo para la escritura de este artículo.

REFERENCIAS

- Zhuang L, Yang Y, Gao J. Cognitive assessment tools for mild cognitive impairment screening. *J Neurol*. 2021; 268 (5): 1615-1622. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09506-7>
- Cheng YW, Chen TF, Chiu MJ. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 13: 491-498 Available in: <https://doi.org/10.2147/NDT.S123428>
- Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Xu W et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87 (5): 476-484. Available in: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310095>
- Lissek V, Suchan B. Preventing dementia? Interventional approaches in mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021; 122: 143-164. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.022>
- Dunne RA, Aarsland DO, Brien JT, Ballard C, Banerjee S, Fox NC et al. Mild cognitive impairment: the Manchester consensus. *Age Ageing*. 2021; 50 (1): 72-80. Available in: <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa228>
- Chen YX, Liang N, Li XL, Yang SH, Wang YP, Shi NN. Diagnosis and treatment for mild cognitive impairment: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *Front Neurol*. 2021; 12: 719849. Available in: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.719849>
- Petersen RC. Clinical practice Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2011; 364 (23): 2227-2234. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0910237>
- Brynskikh A, Warren T, Zhu J, Kipnis J. Adaptive immunity affects learning behavior in mice. *Brain Behav Immun*. 2008; 22 (6): 861-869. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.12.008>
- Aharoni R. Immunomodulation neuroprotection and remyelination - the fundamental therapeutic effects of glatiramer acetate: a critical review. *J Autoimmun*. 2014; 54: 81-92. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.05.005>
- Nieto-Vera R, Kahuam-Lopez N, Meneses A, Cruz-Martinez Y, Anaya-Jimenez RM, Liy-Salmeron G et al. Copolymer-1 enhances cognitive performance in young adult rats. *PLoS One*. 2018; 13 (3): e0192885. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192885>
- Mufson EJ, Binder L, Counts SE, DeKosky ST, de Toledo-Morrell L, Ginsberg SD et al. Mild cognitive impairment: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2012; 123 (1): 13-30. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0884-1>
- Zhang S, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R et al. (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD010386. Available in: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010386.pub2>
- Qian J, Wolters FJ, Beiser A, Haan M, Ikram MA, Karlawish J et al. APOE-related risk of mild cognitive impairment and dementia for prevention trials: an analysis of four cohorts. *PLoS Med*. 2017; 14 (3): e1002254. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002254>
- Kordover JH, Chu Y, Stebbins GT, DeKosky ST, Cochran EJ, Bennett D et al. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2001; 49 (2): 202-213. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11220740>
- Fiorini R, Luzzi S, Vignini A. Perspectives on mild cognitive impairment as a precursor of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2020; 15 (11): 2039-2040. Available in: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.282256>
- Barone E, Di Domenico F, Cenini G, Sultana R, Coccia R, Preziosi P et al. Oxidative and nitrosative modifications of biliverdin reductase-A in the brain of subjects with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2011; 25 (4): 623-633. Available in: <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110092>
- Romo-Araiza A, Ibarra A. Prebiotics and probiotics as potential therapy for cognitive impairment. *Med Hypotheses*. 2020; 134: 109410. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109410>
- Marcinkowska M, Bucki A, Panek D, Siwek A, Fajkis N, Bednarski M et al. Anti-Alzheimer's multi target-directed ligands with serotonin 5-HT6 antagonist butyrylcholinesterase inhibitory and antioxidant activity. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2019; 352 (7): e1900041. Available in: <https://doi.org/10.1002/ardp.201900041>

19. Tapiola T, Pennanen C, Tapiola M, Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T et al. MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurobiol Aging*. 2008; 29 (1): 31-38. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.007>
20. Masliah E, Mallory M, Alford M, DeTeresa R, Hansen LA, McKeel DW Jr. et al. Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001; 56 (1): 127-129. Available in: <https://doi.org/10.1212/wnl.56.1.127>
21. Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL et al. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J Neurosci*. 2006; 26 (40): 10222-10231. Available in: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2250-06.2006>
22. Vana L, Kanaan NM, Ugwu IC, Wu J, Mufson EJ, Binder LI. Progression of tau pathology in cholinergic Basal forebrain neurons in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2011; 179 (5): 2533-2550. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.07.044>
23. Rundek T, Tolea M, Ariko T, Fagerli EA, Camargo C J 2021 vascular cognitive impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022; 19: 68-88. Available in: <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01170-y>
24. Wu CC, Mungas D, Petkov CI, Eberling JL, Zrelak PA, Buonocore MH et al. Brain structure and cognition in a community sample of elderly. *Latinos Neurology*. 2002; 59 (3): 383-391. Available in: <https://doi.org/10.1212/wnl.59.3.383>
25. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence prognosis etiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2003; 2 (1): 15-21. Available in: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00262-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00262-x)
26. Sharma MJ, Callahan BL. Cerebrovascular and neurodegenerative pathologies in long-term stable mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2021; 79 (3): 1269-1283. Available in: <https://doi.org/10.3233/JAD-200829>
27. Caunca MR, De Leon-Benedetti A, Latour L, Leigh R, Wright CB. Neuroimaging of cerebral small vessel disease and age-related cognitive changes. *Front Aging Neurosci*. 2019; 11: 145. Available in: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00145>
28. Garcia-Ptacek S, Farahmand B, Kareholt I, Religa D, Cuadrado ML, Eriksson M. Mortality risk after dementia diagnosis by dementia type and underlying factors: a cohort of 15,209 patients based on the Swedish dementia registry. *J Alzheimers Dis*. 2014; 41 (2): 467-477. Available in: <https://doi.org/10.3233/JAD-131856>
29. Bradburn S, Murgatroyd C, Ray N. Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2019; 50: 1-8. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.01.002>
30. Newcombe EA, Camats-Perna J, Silva ML, Valmas N, Huat TJ, Medeiros R. Inflammation: the link between comorbidities genetics and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2018; 15 (1): 276. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1313-3>
31. Cherry JD, Olschowka JA, Banion MK. Neuroinflammation and M2 microglia: the good the bad and the inflamed. *J Neuroinflammation*. 2014; 11: 98. Available in: <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-98>
32. Baierle M, Nascimento SN, Moro AM, Brucker N, Freitas F, Gauer B et al. Relationship between inflammation and oxidative stress and cognitive decline in the institutionalized elderly. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: 804198. Available in: <https://doi.org/10.1155/2015/804198>
33. Di Filippo M, Chiasserini D, Gardoni F, Viviani B, Tozzi A, Giampa C et al. Effects of central and peripheral inflammation on hippocampal synaptic plasticity. *Neurobiol Dis*. 2013; 52: 229-236. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.12.009>
34. Aharoni R. The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. *Autoimmun Rev*. 2013; 12 (5): 543-553. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.09.005>
35. Cruz Y, Garcia EE, Galvez JV, Arias-Santiago SV, Carvajal HG, Silva-Garcia R et al. Release of interleukin-10 and neurotrophic factors in the choroid plexus: possible inductors of neurogenesis following copolymer-1 immunization after cerebral ischemia. *Neural Regen Res*. 2018; 13 (10): 1743-1752. Available in: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.238615>
36. Yoshii A, Constantine-Paton M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation plasticity and disease. *Dev Neurobiol*. 2010; 70 (5): 304-322. Available in: <https://doi.org/10.1002/dneu.20765>
37. Butovsky O, Koronyo-Hamaoui M, Kunis G, Ophir E, Landa G, Cohen H et al. Glatiramer acetate fights against Alzheimer's disease by inducing dendritic-like microglia expressing insulin-like growth factor 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103 (31): 11784-11789. Available in: <https://doi.org/10.1073/pnas.0604681103>
38. Penner MR, Roth TL, Barnes CA, Sweatt JD. An epigenetic hypothesis of aging-related cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci*. 2010; 2: 9. Available in: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00009>
39. Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14 (1): 7-23. Available in: <https://doi.org/10.1038/nrn3379>
40. Di Benedetto S, Muller L, Wenger E, Duzel S, Pawelec G. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 75: 114-128. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.044>
41. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88 (2): 137-145. Available in: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313300>
42. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018; 90 (6): 278-288. Available in: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004977>
43. Aharoni R, Schottlender N, Bar-Lev DD, Eilam R, Sela M, Tsoory M et al. Cognitive impairment in an animal model of multiple sclerosis and its amelioration by glatiramer acetate. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 4140. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40713-4>
44. Chen L, Yao Y, Wei C, Sun Y, Ma X, Zhang R et al. T cell immunity to glatiramer acetate ameliorates cognitive deficits induced by chronic cerebral hypoperfusion by modulating the microenvironment. *Sci Rep*. 2015; 5: 14308. Available in: <https://doi.org/10.1038/srep14308>
45. He F, Zou JT, Zhou QF, Niu DL, Jia WH. Glatiramer acetate reverses cognitive deficits from cranial-irradiated rat by inducing hippocampal neurogenesis. *J Neuroimmunol*. 2014; 271 (1-2): 1-7. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.03.015>
46. Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, McDermott MP, Johnson KP. Copaxone study G Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci*. 2007; 255 (1-2): 57-63. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.070>
47. Ziemssen T, Calabrese P, Penner IK, Apfel R. QualiCOP: real-world effectiveness tolerability and quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate treatment-naïve patients and previously treated patients. *J Neurol*. 2016; 263 (4): 784-791. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8058-7>
48. Ahmad MA, Kareem O, Khushtar M, Akbar M, Haque MR, Iqbal A et al. Neuroinflammation: a potential risk for dementia. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (2): Available in: <https://doi.org/10.3390/ijms23020616>
49. Stern JN, Keskin DB, Zhang H, Lv H, Kato Z, Strominger JL. Amine acid copolymer-specific IL-10-secreting regulatory T cells that ameliorate autoimmune diseases in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105 (13): 5172-5176. Available in: <https://doi.org/10.1073/pnas.0712131105>