

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Farmacia

CURSO 2020-2021

JULIO

**Fisiopatología y tratamiento en la
Enfermedad de Alzheimer**

Claudia García González

Tutor: Teresa Giraldez

Agradecimientos

Este trabajo no hubiese sido posible sin el hilo conductor de mi tutora, Teresa Giraldez, quien me ha guiado, asesorado y corregido el contenido durante estos seis meses.

También me gustaría agradecer a todas aquellas personas que directa o indirectamente han facilitado mi camino hasta aquí (profesores, amigos, familia). Y por último, el mayor agradecimiento es para mis padres y mi esposo que han sido los pilares fundamentales en mi desarrollo personal y académico. Gracias mami, tu amor, educación, apoyo y ayuda incondicional han permitido que este TFG sea una realidad hoy. Gracias papi, tu amor, educación y sobre todo el inculcarme la importancia del conocimiento y la sed de aprender cada día han dado sus frutos. Gracias "titi" por estar siempre ahí para mí; tu apoyo ha sobrepasado la empatía y eres el artífice de este logro, tanto como yo.

Y, gracias abuelo, aunque no lo puedas leer, dónde quiera que estés quiero que sepas que este trabajo nació por ti y por todas aquellas personas que, como tú, les ha tocado morir a causa de la enfermedad de Alzheimer.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive decline. It is the most common cause of dementia and its prevalence is constantly increasing, leading to severe social and economic problems. There are two types: 1) familial AD, and 2) AD late onset or sporadic. The first type appears early and is caused by mutations in genes encoding the protein amyloid precursor, presenilin-1 and presenilin-2. The second type of AD appears to be influenced by common or rare genetic causes, as well as risk factors such as age, gender or having a first degree relative with AD, as well as environment and lifestyle (obesity, sleep disturbances, infections and low cognitive reserve). The appearance of β -amyloid peptide plaques in the cerebral cortex is characteristic in the pathophysiology of AD. As in other neurodegenerative pathologies, there are also aggregates of the hyperphosphorylated tau protein. The available treatment is palliative, to reduce

the symptoms of the illness. There are four marketed drugs: three inhibitors of cholinesterase (donepezil, rivastigmine and galantamine) and an antagonist of the N-methyl-D-aspartate receptors (memantine). The search for new targets therapeutics has focused on the β - amyloid peptide, Tau protein and ApoE, through active and pasive inmunization, inhibition of β - secretase, the introduction of young blood or various therapies combined.

Keywords: Alzheimer's disease, β -amyloid peptide, Tau protein, inmunization.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por un deterioro cognitivo progresivo. Es la causa más común de demencia y su prevalencia va en constante aumento, acarreando problemas sociales y económicos severos. Existen dos tipos: 1) la EA familiar que aparece temprano y su causa es debida a mutaciones en genes que codifican la proteína precursora amiloide, así como las proteínas presenilina-1 y presenilina 2 y 2) la EA de inicio tardío o esporádico que parece estar influenciada por factores de riesgo genéticos comunes y raros como el alelo e4 del gen de la apolipoproteína E (ApoE), y los no genéticos como la edad, el género o tener un familiar de primer grado con EA, así como el medio ambiente y estilo de vida (obesidad, alteraciones del sueño, infecciones y baja reserva cognitiva). La fisiopatología característica en la EA son las placas del péptido β -amiloide en la corteza cerebral. Al igual que en otras patologías neurodegenerativas, también existen agregados de la proteína Tau hiperfosforilada. El tratamiento disponible es paliativo, para reducir los síntomas de la enfermedad. Existen cuatro fármacos comercializados: tres inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y un antagonista de los receptores N-metil-D- aspartato (memantina). La búsqueda de nuevas dianas terapéuticas se ha enfocado en el péptido β -amiloide, la proteína Tau y ApoE, mediante la inmunización activa y/o pasiva , inhibición de la β -secretasa, la introducción de sangre joven o terapias combinadas.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, péptido β -amiloide, proteína Tau, inmunización.

Abreviaturas

- Actividades de la vida diaria (AVD)
- Anticuerpo (Ac)
- Apolipoproteína E (ApoE)
- Enfermedad de Alzheimer (EA)
- Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío o esporádico (sAD)
- Enfermedad de Alzheimer familiar (fAD)
- Glucógeno sintasa cinasa (GSK)
- Inhibidores de la colinesterasa (ChEI)
- Inhibidores de la γ -secretasa (GSI)
- Moduladores de γ -secretasa (GSM)
- Oligonucleótidos antisentido (ASO)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Ovillos neurofibrilares (ONFs)
- Placas seniles (PS)
- Presenilina-1 (PSEN1)
- Presenilina-2 (PSEN2)
- Proteína precursora amiloide (APP)
- Receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR)
- β -amiloide ($A\beta$)
- β - secretasa (BACE1)

Índice general

Agradecimientos	2
Abstract	2
Resumen	3
Abreviaturas	4
1.Introducción	6
1.1 ¿Qué es la enfermedad de Alzheimer?.....	6
1.2 Tipos de EA.....	6
1.3 Implicaciones económicas y sociales.....	6
1.3.1 Alzheimer en cifras.....	6
1.3.2 Alzheimer y sociedad.....	7
2.Objetivos	8
3.Metodología	8
4. Resultados y discusión	9
4.1 Causas genéticas.....	9
4.1.1 Mecanismo molecular de la formación de placas neuríticas.....	9
4.1.2 Presenilinas.....	10
4.1.3 Apolipoproteína E.....	10
4.2 Otros factores de riesgo no genéticos en la EA.....	11
4.3 Tratamiento actual de la EA.....	12
4.3.1 Inhibidores de colinesterasa.....	12
4.3.2 Modulador del NMDAR no competitivo.....	12
4.4 Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.....	13
4.4.1 Péptido A β	13
4.4.1.1 Inmunización activa.....	13
4.4.1.2 Inmunización pasiva.....	14
4.4.1.3 Inhibidores de la secretasa.....	16
4.4.2 Dianas dirigidas a Tau.....	17
4.4.3 Dianas dirigidas a ApoE.....	17
4.4.4 Sangre joven.....	17
4.4.5 Terapias combinadas.....	18
5. Conclusiones	18
6. Bibliografía	19

1. Introducción

1.1 ¿Qué es la enfermedad de Alzheimer?

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por un deterioro cognitivo progresivo que afecta la memoria, el estado de ánimo, la capacidad de aprendizaje, orientación y comprensión de quien la padece (1,2).

1.2 Tipos de EA

Según su aparición, la EA se puede clasificar en dos tipos: 1) la EA familiar (fAD) de inicio temprano (antes de los 60 años) y con un patrón de herencia mendeliana (autosómica dominante) y 2) la EA de inicio tardío o esporádico (sAD), que aparece después de los 60 años y en ausencia de un patrón de herencia consistente (2).

Menos del 1% de los casos de EA, son de tipo familiar. Estos casos son debidos a mutaciones raras y completamente penetrantes en tres genes distintos que codifican la proteína precursora amiloide (APP) en el cromosoma 2, las proteínas presenilina-1 (PSEN1) en el cromosoma 14 y presenilina-2 (PSEN2) en el cromosoma 1 (2).

La forma más prevalente de la enfermedad es la sAD y parece estar influenciada tanto por los factores de riesgo genéticos comunes y raros como por el medio ambiente. El factor de riesgo más común es el alelo e4 del gen de la apolipoproteína E (ApoE) y el riesgo aumenta en función del número de copias de ApoE4 (2).

1.3 Implicaciones económicas y sociales

1.3.1 Alzheimer en cifras

Las demencias afectan a 47 millones de personas en todo el mundo, siendo la EA la responsable de un 50-75% (3). Según las previsiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), estos datos ascenderían a 75 millones en 2030 y 132 millones en 2050, en mayor medida en países con ingresos medios-bajos (4). Según estudios realizados, en España, la prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad (**Figura1**) (4).

Prevalencia de la EA en España

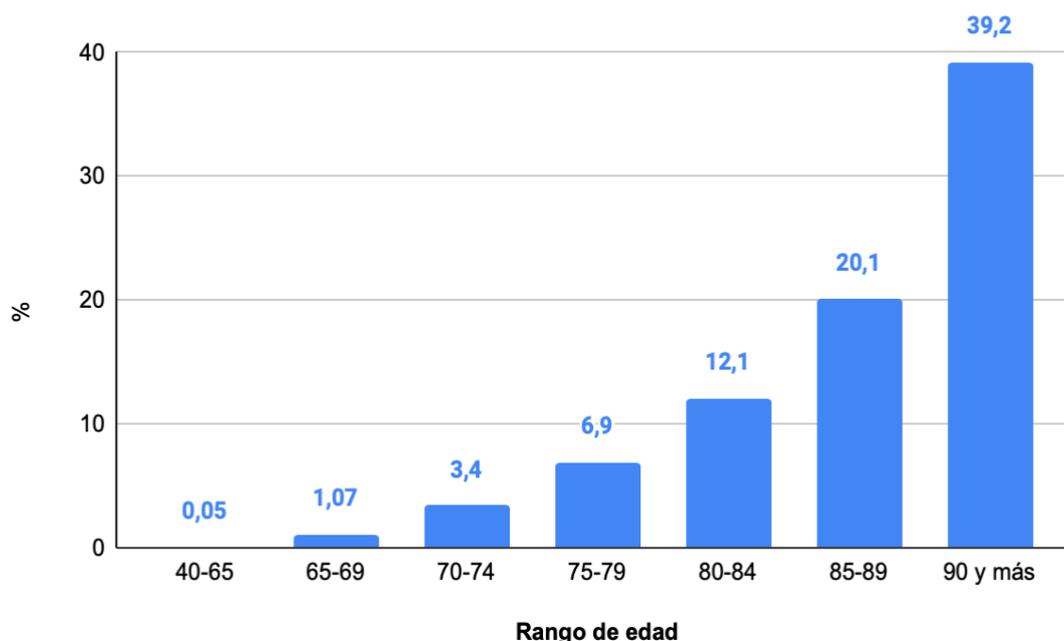


Figura 1. Prevalencia de la EA en España (4). La prevalencia de la EA en España aumenta con la edad: 0,05% en la población de 40-65 años; 1,07%, 65-69 años; 3,4%, 70-74 años; 6,9%, 75-79 años; 12,1%, 80-84 años; 20,1%, 85-89 años; 39,2%, 90 o más años.

España supera las 700 000 personas mayores de 40 años con EA y el coste anual por persona es de 31,890 euros (4). En Estados Unidos es la sexta causa principal de muerte, consumiendo un 8% del gasto sanitario total del país (5).

Según la OMS y los informes Alzheimer's Disease International (ADI), en 2015, los costes derivados de la atención de la enfermedad suponen aproximadamente 818 000 millones de dólares, equivalente al 1,1% de producto interior bruto (PIB) mundial. Este coste aumentaría a 2 billones de dólares en 2030 (4).

1.3.2 Alzheimer y sociedad

El impacto social de la EA implica la pérdida de autonomía de la persona afectada e involucra importantemente al núcleo familiar; el cuidador principal se ve sometido a una sobrecarga y desestructuración en su vida personal, social y laboral. A menudo esto se traduce en un empeoramiento de la calidad de vida para toda la familia, incluyendo la del enfermo (4,6).

2. Objetivos

De acuerdo a los antecedentes expuestos, en este trabajo me planteo los siguientes objetivos:

- 1) Exponer las causas genéticas asociadas al desarrollo de la EA.
- 2) Describir las terapias usadas actualmente en el tratamiento de la EA, así como las posibles dianas terapéuticas estudiadas hasta la fecha.

3. Metodología

1. Búsqueda sistemática en bases de datos de datos disponibles en la biblioteca de la Universidad de la Laguna (ULL): Access Medicina, Biblioteca virtual en salud (BVS), Pubmed, Medes, DOAJ y Medline. Se ha recopilado información de páginas web con contenido contrastado relacionado con el tema. <https://www.mayoclinic.org>, <https://www.alzheimers.net/blog>, <https://www.brainfacts.org>, <https://www.mscbs.gob.es>. Patrones de búsqueda: “Alzheimer and causes”, “Alzheimer and treatment”, “Alzheimer and obesity”, “Alzheimer’s disease causes”. Se ha utilizado la búsqueda básica y la avanzada (incluyendo el operador “AND”). Los criterios de inclusión aplicados en las búsquedas fueron: relevancia justificada, texto en inglés o español, texto completo disponible. Se aplicó un rango de fecha de publicación (2010-2019).
2. Los artículos seleccionados se almacenaron en Refworks, un gestor de referencias bibliográficas que permite crear, mantener y organizar las referencias bibliográficas en el formato de cita normalizado elegido (Vancouver).
3. La redacción se ha realizado en documento Google docs.

4. Resultados y discusión

4.1 Causas genéticas

Por un lado, los enfermos de EA presentan una acumulación del péptido β -amiloide ($A\beta$) insoluble extracelular, formando placas neuríticas en la corteza cerebral y paredes de los vasos sanguíneos meníngeos y cerebrales. Estas placas seniles (PS) se componen de un núcleo denso de material amiloide rodeado de neuritas distróficas (axones y dendritas), astrocitos reactivos y microglía. Además, se han descrito a nivel intracelular agregados de la proteína Tau hiperfosforilada, conllevando la formación de ovillos neurofibrilares (ONFs) similares a los observados en otros trastornos neurodegenerativos. En conjunto, estos cambios estructurales resultan en la pérdida sináptica y neuronal causante de los síntomas posteriores y progresivos de la enfermedad (1,2,7).

4.1.1 Mecanismo molecular de la formación de placas neuríticas

En condiciones fisiológicas, la enzima α -secretasa escinde la APP, generando la forma soluble de dicha proteína. Ésta es procesada posteriormente por la γ -secretasa, resultando en el péptido β 3. Este péptido evita la formación de PS (**Figura 2, izquierda**) (7).

En las condiciones patológicas asociadas a la EA, la APP es escindida por la β -secretasa (BACE 1), y posteriormente por la γ -secretasa, generando el péptido $A\beta$, el cual se agrega en PS (**Figura 2, derecha**), como se ha descrito anteriormente (7). El 5% de los casos fAD están asociados a mutaciones de APP (1).

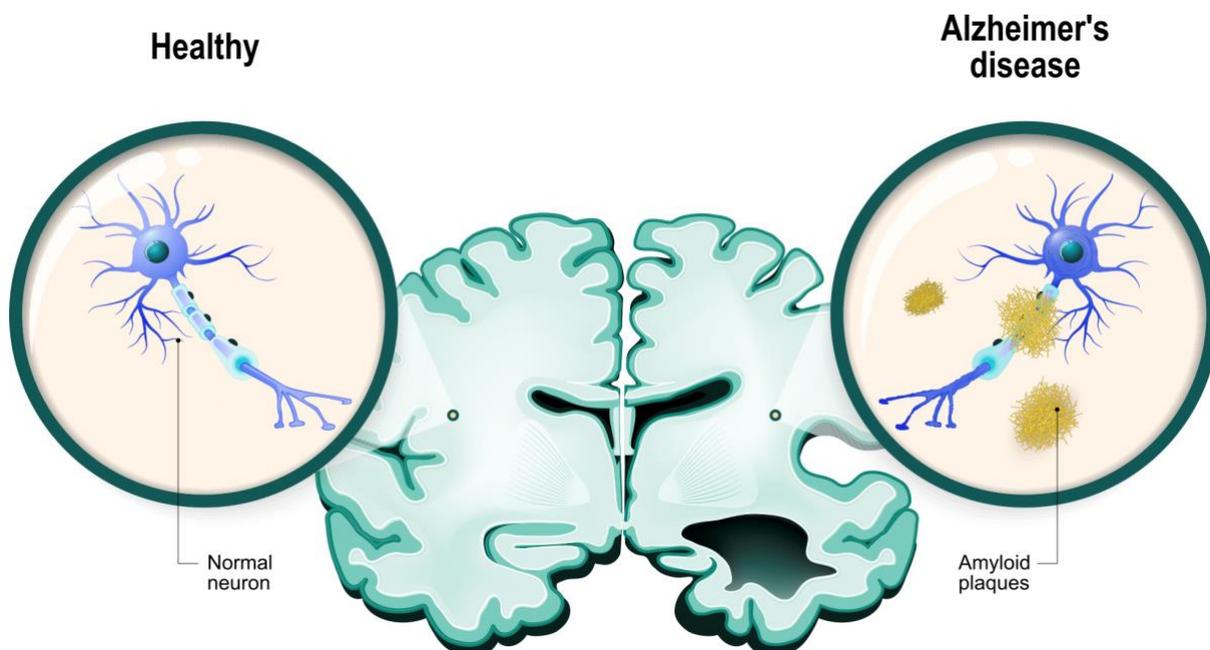


Figura 2. Cerebro sano (izquierda) vs. cerebro con placas amiloides en EA (derecha) (8).

4.1.2 Presenilinas

El 70 % de los casos de fAD han sido relacionados con mutaciones sin sentido en el gen PS-1/S182 que codifica la proteína de membrana PSEN1. Otro 20% de los casos se han relacionado con mutaciones en el gen STM2 que codifica la proteína PSEN 2. Ratones mutantes que carecen de presenilina presentan menor función de la γ -secretasa, lo que sugiere que las presenilinas son subunidades funcionales de dicho enzima (1).

4.1.3 Apolipoproteína E

La ApoE media la unión de las lipoproteínas al receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP). ApoE es sintetizada y secretada por astrocitos y macrófagos. Se ha propuesto que es fundamental para movilizar los lípidos durante el desarrollo normal del sistema nervioso y durante la regeneración de los nervios periféricos después de una lesión (1). Las tres isoformas principales de ApoE (apoE2, apoE3, apoE4) surgen de diferentes alelos (e2, e3 y e4). El alelo e3 es el más abundante. El alelo e4 se ha asociado con un mayor riesgo de EA. En contraste, la herencia de e2 ha sido asociada a un menor riesgo de EA, así como al inicio tardío de la enfermedad (1).

En neuronas cultivadas se ha observado que ApoE3 aumenta el crecimiento de neuritas, mientras que apoE4 inhibe el crecimiento neuronal. Además, ApoE4 se une más fácilmente al péptido $A\beta$ que ApoE3. También se ha demostrado que ApoE3 se une con mayor afinidad que ApoE4 a la proteína Tau, lo cual podría prevenir la formación de ONFs (1). Finalmente, se ha sugerido que ApoE inhibe la eliminación y/o promueve la formación de péptido $A\beta$, jugando un papel crucial en la mediación de la respuesta microglial a las placas de $A\beta$ (2).

4.2 Otros factores de riesgo no genéticos en la EA

Si bien no es objetivo de este trabajo, se han descrito factores no genéticos que predisponen al desarrollo de la patología característica y diferencial de la enfermedad. Estos incluyen la obesidad, deficiencias en sueño, edad avanzada y género, antecedentes familiares y baja reserva cognitiva (**Figura 3**).



Figura 3. Factores de riesgo no genéticos asociados a la EA (9,10,11,12,13,14,15,16,17,18).

4.3 Tratamiento actual de la EA

En la actualidad no existe tratamiento para curar la EA. Los tratamientos farmacológicos actuales son paliativos, reduciendo los síntomas en un rango aproximado de 6-12 meses (2).

Existen cuatro medicamentos aprobados por la FDA para tratar los síntomas de la EA, diferenciados en dos grupos:

- A) inhibidores de la colinesterasa (ChEI): donepezilo, rivastigmina y galantamina.
- B) Modulador de receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) no competitivo: Memantina (2).

4.3.1 Inhibidores de colinesterasa

Las personas con EA pierden progresivamente las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert y otros núcleos septales distribuidos por la corteza, provocando un déficit colinérgico general. Los ChEI aumentan los niveles sinápticos de acetilcolina, ya que inhiben la enzima que degrada a esta molécula (2).

El donepezilo es el de mayor vida media y su dosificación es de una vez al día (2).

La rivastigmina se comercializa en forma de parche transdérmico de liberación continua (2).

El efecto de estos fármacos es bastante modesto. En la EA muy leve pueden empeorar la actividad cognitiva en esta etapa. (2)

4.3.2 Modulador del NMDAR no competitivo

El NMDAR es un receptor ionotrópico activado tras la unión simultánea de glutamato y glicina (15). La activación del NMDAR causa la apertura de los canales catiónicos postsinápticos, generando una corriente postsináptica excitadora (19). En condiciones patológicas, la activación excesiva de NMDAR puede estar asociada a toxicidad y muerte neuronal mediada por exceso de entrada de calcio (15,20).

La memantina es un antagonista del NMDAR no competitivo y de baja afinidad (15). Inhibe la neurotoxicidad mediada por glutamato desarrollada en el proceso

de muerte neuronal existente en la EA (2), sin bloquear la función fisiológica del receptor (15). Su uso está indicado en la EA moderada a grave, actuando de forma leve sobre la actividad cognitiva y síntomas neuropsiquiátricos (2). Los efectos clínicos observados con este tratamiento podrían estar mediados por mecanismos alternativos no identificados aún (15).

Al igual que los ChEI, la memantina no actúa sobre la progresión de la enfermedad y su uso no está recomendado en las fases leves de la EA (2).

4.4 Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas

Varios estudios preclínicos y clínicos han buscado tratamientos para prevenir y/o modificar la enfermedad. Los estudios se enfocan principalmente en el péptido $A\beta$, la proteína Tau y ApoE, utilizando como herramienta la inmunización activa y pasiva, así como estrategias centradas en las enzimas responsables de las patologías típicas en la EA o terapias combinadas. Recientemente, una terapia muy innovadora con sangre joven ha suscitado esperanzas en la comunidad científica y ha impulsado el inicio de ensayos clínicos (2).

4.4.1 Péptido $A\beta$

La inmunización activa y la inmunización pasiva, así como los inhibidores de la secretasa han sido los principales objetivos de muchas terapias dirigidas a reducir los niveles de péptido $A\beta$ parenquimatoso y los depósitos de amiloide en el cerebro con EA (2).

4.4.1.1 Inmunización activa

En 1999, se prueba por primera vez la inmunización activa contra el péptido $A\beta$, con una proteína $A\beta_{42}$ humana sintética en modelos animales. Los resultados mostraron una reducción significativa de las placas amiloides, distrofia neurítica y gliosis en animales jóvenes o envejecidos (21), pero más tarde se comprobó que disminuye la pérdida de memoria en modelos de ratón. El primer ensayo de inmunoterapia con $A\beta$ humano se realizó con AN-1792. Tras varios estudios y ensayos clínicos, este tratamiento no disminuye la patología Tau y la mayoría de los enfermos siguen mostrando demencia grave al morir (2, 21).

La segunda generación de inmunización activa usó CAD106, un pequeño fragmento de $A\beta$ que actúa eliminando los residuos 15-42 causantes de la

activación de los linfocitos Th1. En 2012 comenzó un ensayo clínico de fase I en pacientes con EA de leve a moderada (21). En 2019 se continuó la estrategia de vacunación activa con CAD106 en un ensayo de fase III (2).

En 2019 se encontraba vigente otro ensayo en fase II con ABVac40 (2,3).

4.4.1.2 Inmunización pasiva

Otra estrategia inmunológica utilizada para eliminar el péptido $A\beta$ es la inmunización pasiva. (2).

Existen 6 anticuerpos (Ac) monoclonales dirigidos contra el péptido $A\beta$ que han llegado a ensayos clínicos de fase III (**Tabla 1**) (2).

Aunque la evidencia existente con respecto al uso de la inmunización activa y pasiva no presenta resultados concluyentes, en la actualidad se están utilizando anticuerpos en estudios de prevención primaria y secundaria con un enfoque en la etapa temprana de la enfermedad como una oportunidad para modificarla (2).

Anticuerpo monoclonal	Tipo de anticuerpo	Mecanismo de acción	Fase de EA probado	Resultados
Bapinezumab	Versión humanizada del Ac 3D6 de ratón.	Unión a A β soluble y fibrilar. Fagocitosis microglial de los depósitos de A β .	Leve-moderada	Fagocitosis microglial de los depósitos de A β . No mejoró el estado cognitivo, ni las AVD.
Solanezumab	Versión humanizada de Ac de ratón m226.	Unión a A β soluble.	Leve-moderada	No demostraron beneficio sobre la cognición o las AVD. No redujeron el depósito de amiloide cerebral.
Aducanumab	Ac IgG1 completamente humano.	Unión a un epítipo conformacional específico de A β .	Leve	No hubo cambios en el deterioro cognitivo. Ensayo detenido en 2019 por inutilidad.
Crenezumab	Ac IgG4 completamente humano.	Unión a A β oligomérico fibrilar y basado en placa.	Muy leve-leve	No demostró beneficio. Fin del ensayo en fase III en 2019.
Gantenerumab	Ac IgG1 completamente humano.	Unión a epítipo conformacional en fibrillas de A β agregadas dentro placas y desencadena fagocitosis microglial de A β mediada por Fc.	Leve	Terminó pronto por inutilidad. Continuó como extensión de etiqueta abierta a dosis altas por 2 años, disminuyendo la deposición de A β , dando paso al inicio de un nuevo ensayo de fase III con dosis altas. (22)
Lecanemab	Versión humanizada del Ac murino mAb158.	Unión a grandes protofibrillas solubles in vitro.	Leve	Actualmente en ensayo de fase III (Fase de reclutamiento) (23)

Tabla 1. Anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido A β que han llegado a ensayos clínicos de fase III (2,22,23). Breve descripción del tipo de anticuerpo, su mecanismo/s de acción, fase de la EA en la que se han probado y resultados obtenidos en los que ya han finalizado el ensayo.

4.4.1.3 Inhibidores de la secretasa

Otra estrategia que tiene como diana el péptido A β es la inhibición de las actividades de BACE1 y γ - secretasa. El punto crítico para limitar la velocidad de producción de A β es la escisión enzimática por BACE1 (2). Se ha visto que la inhibición de BACE1 limita el inicio de la formación de nueva placa, pero es ineficaz contra el crecimiento de la que ya está establecida (24), por tanto, combinar esto con los anticuerpos monoclonales haría que actúen de forma sinérgica para reducir las placas A β (2).

Los inhibidores LY2886721 y LY3202626 fallaron en los ensayos de fase II por causar hepatotoxicidad y deterioro del rendimiento cognitivo, así como otros cinco inhibidores de BACE1 adicionales, que resultaron ineficaces o mostraron efectos secundarios en los ensayos de fase III. (**Tabla 2**) (2).

Inhibidores de BACE1	Resultados
Lanabecestat	No redujo el deterioro cognitivo en el análisis intermedio.
Atabecestat	Hepatotoxicidad frecuente y peores resultados cognitivos que el placebo en un ensayo preclínico.
Umibecestat	Peor cognición, aumento de la atrofia cerebral y mayor pérdida de peso en el grupo de tratamiento en comparación con el placebo.
Elenbecestat	Suspendido en septiembre de 2019 tras la revisión de los datos provisionales de seguridad.
Verubecestat	Peor desempeño en algunas pruebas cognitivas y en AVD.

Tabla 2. Resultados de los ensayos de fase III con los inhibidores de BACE1 (2).

También se han probado dos inhibidores de la γ -secretasa (GSI), los cuales han fallado por la falta de eficacia y empeoramiento de la cognición, además de los efectos secundarios que limitan la dosis (**Tabla 3**) (2).

Inhibidores de la γ secretasa	Resultados
Avagacestat	No hubo reducción en el deterioro cognitivo a dosis altas en la EA leve-moderada y prodrómica.
Semagacestat	Detenido en la fase III del ensayo por empeoramiento en la cognición, aumento en la incidencia de cáncer de piel en relación con el placebo, infecciones y pérdida de peso.

Tabla 3. Resultados de los ensayos clínicos con los inhibidores de la γ -secretasa (2).

4.4.2 Dianas dirigidas a Tau

Tau es una diana importante en el desarrollo de terapias para la EA. Se han propuesto estrategias y se han probado muchas de ellas en ensayos clínicos, obteniéndose resultados diferentes (2). Debido a la restricción de espacio, y dado que los resultados no son conclusivos, no las incluimos en este trabajo.

4.4.3 Dianas dirigidas a ApoE

Aunque hasta la fecha, no hay ningún ensayo clínico de EA en humanos que se haya dirigido a ApoE, estudios preclínicos realizados en animales ponen de manifiesto que la reducción de los niveles de ApoE reduce la patología en ratones con amiloidosis y taupatía (2).

4.4.4 Sangre joven

Según experimentos realizados en animales, se ha visto que la introducción de sangre joven o de cordón umbilical humano (25) en ratones viejos, favorece una mayor neurogénesis, densidad de columna dendrítica y una mejora en el deterioro cognitivo relacionado con la edad. Estos hallazgos han propiciado el impulso de ensayos clínicos en humanos (2).

4.4.5 Terapias combinadas

Aunque se han llevado a cabo ensayos clínicos combinando terapias, sin éxito, se debe continuar auspiciando la combinación de estrategias como posible diana en el tratamiento primario y secundario de la EA. En palabras de los autores de un estudio reciente: “desde la naturaleza multifactorial y la complejidad subyacente de la patobiología de la EA, la expectativa de que un solo agente dirigido a una única vía patológica sea altamente eficaz para ralentizar la progresión de la enfermedad parece irracional una vez que están presentadas diferentes patologías de diversos tipos” (2).

5. Conclusiones

La complejidad fisiopatológica en la EA ha supuesto un desafío en la búsqueda de unas causas claras en la enfermedad. Los estudios realizados hasta el momento han permitido dilucidar ciertas causas genéticas (mutaciones en genes que codifican la APP y las proteínas PSEN1 y PSEN2) en varios casos con fAD, así como el riesgo existente en personas con el alelo e4 de la ApoE y la influencia del estilo de vida en el desarrollo de la enfermedad. Estos avances han permitido la puesta en marcha de numerosos ensayos clínicos en la búsqueda de fármacos que puedan curar la enfermedad o mejorar sus signos y síntomas en mejor medida que los ChEI o la memantina. Aunque muchos de estos ensayos no han dado resultados positivos, han sido la puerta de entrada a otros ensayos que actualmente se encuentran en desarrollo y que representan una esperanza en la lucha contra la EA.

6. Bibliografía

- 1- Hammer GD, McPhee SJ, Kwok Y. Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica. 8th edition. ed. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V.s; 2020.
- 2- Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. Cell (Cambridge) 2019 Oct 03;;179(2):312-339.
- 3- Lacosta A, Pascual-Lucas M, Pesini P, Casabona D, Pérez-Grijalba V, Marcos-Campos I, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-A β 40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. Alzheimer's research & therapy 2018 Jan 29;;10(1):12.
- 4- De Sanidad M, Consumo YB, Social. Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019. 2019.
- 5- Norins LC. Predicted economic damage from a quick, simple Alzheimer's disease cure. Medical hypotheses 2019 Dec;133:109398.
- 6- Villarejo Galende A, Eimil Ortiz M, Llamas Velasco S, Llanero Luque M, López de Silanes de Miguel, C, Prieto Jurczynska C. Informe de la Fundación del Cerebro. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Neurología (Barcelona, Spain) 2021 Jan;36(1):39-49
- 7- Yaxin Hu Yang, María Teresa Iglesias López. Dieta Mediterránea y dieta japonesa vs enfermedades neurodegenerativas. Journal of negative & no positive results 2020 Dec 01,.
- 8- <https://www.shutterstock.com>
- 9- Obesidad:¿ un riesgo para la enfermedad de alzheimer? II. Conectando terapias. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia; 2019.
- 10- de Toledo Heras M. Inflamación y enfermedad de Alzheimer. Revista de neurología 2006;42(7):433.
- 11- Abdel-Haq R, Schlachetzki JCM, Glass CK, Mazmanian SK. Microbiome–microglia connections via the gut–brain axis. The Journal of experimental medicine 2019 Jan 07;;216(1):41-59.

- 12- Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, et al. The Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β -Protein Is an Antimicrobial Peptide.
- 13- Bourgade K, Garneau H, Giroux G, Aurélie •, Le Page Y, Bocti C, et al. β -Amyloid peptides display protective activity against the human Alzheimer's disease-associated herpes simplex virus-1. *Biogerontology* 2015;16:85
- 14- Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. H E A L T H A N D M E D I C I N E Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors.
- 15- Nestler EJ, Hyman SE, Holtzman DM, Malenka RC. Neurofarmacología molecular. Fundamentos de neurociencia clínica. 3e edición. ed. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V.s; 2017
- 16- - <https://www.mayoclinic.org>
- 17- <https://www.alzheimers.net/blog>
- 18- 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2013;9(2):208-245
- 19- Gazulla Abío J, Cavero Nagore M. Glutamato y enfermedad de Alzheimer. *Revista de neurología* 2006;42(7):427.
- 20- Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 14th ed. ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2019.
- 21- Gallardo G, Holtzman DM. Antibody Therapeutics Targeting A β and Tau. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2017 Oct 03;;7(10):a024331.
- 22- Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy* 2017 Dec 08;;9(1):95.
- 23- <https://clinicaltrials.gov> IDENTIFICADOR: NCT03887455
- 24- Peters F, Salihoglu H, Rodrigues EE, Herzog E, Blume T, Filser S, et al. BACE1 inhibition more effectively suppresses initiation than progression of β -amyloid pathology. *Acta Neuropathol* 2018;135(5):695.
- 25- Castellano JM, Mosher KI, Abbey RJ, McBride AA, James ML, Berdnik D, et al. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice. *Nature* 2017 -04;544(7651):488.

6.1 Bibliografía adicional

Además de la bibliografía que consta directamente en el texto del trabajo, se han consultado de manera general los artículos y fuentes que se detallan en este apartado.

1- Rodríguez-Casado A, Toledano-Díaz A, Toledano A, Madrid E, Correspondiente A, R. Obesity: a risk for Alzheimer's disease? I. Common molecular mechanisms
Title in Spanish: Obesidad: ¿un riesgo para la enfermedad de Alzheimer? I. Mecanismos moleculares comunes. @Real Academia Nacional de Farmacia. Spain 2016;303:303.

2- Li X, Song D, Leng SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: From epidemiology to mechanism and treatment. *Clinical interventions in aging* 2015;10:549-560.

3- Domínguez RO, Pagano MA, Marschoff ER, González SE, Repetto MG, Serra JA. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes mellitus de tipo 2: relaciones e hipótesis. *Neurología* 2014;29(9):567-572.

4- Tcw J, Goate AM. Genetics of β -amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2017 Jun 01;;7(6):a024539.

5- Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías-Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Asociación entre enfermedad periodontal y demencia. Revisión de la bibliografía. *Neurología (Barcelona, Spain)* 2016;33(9):602-613.

6- Silverthorn DU. *Fisiología Humana*. 6ª ed.: Editorial Médica Panamericana; 2014.

7- <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/asos-wave-future-alzheimers-therapeutics>