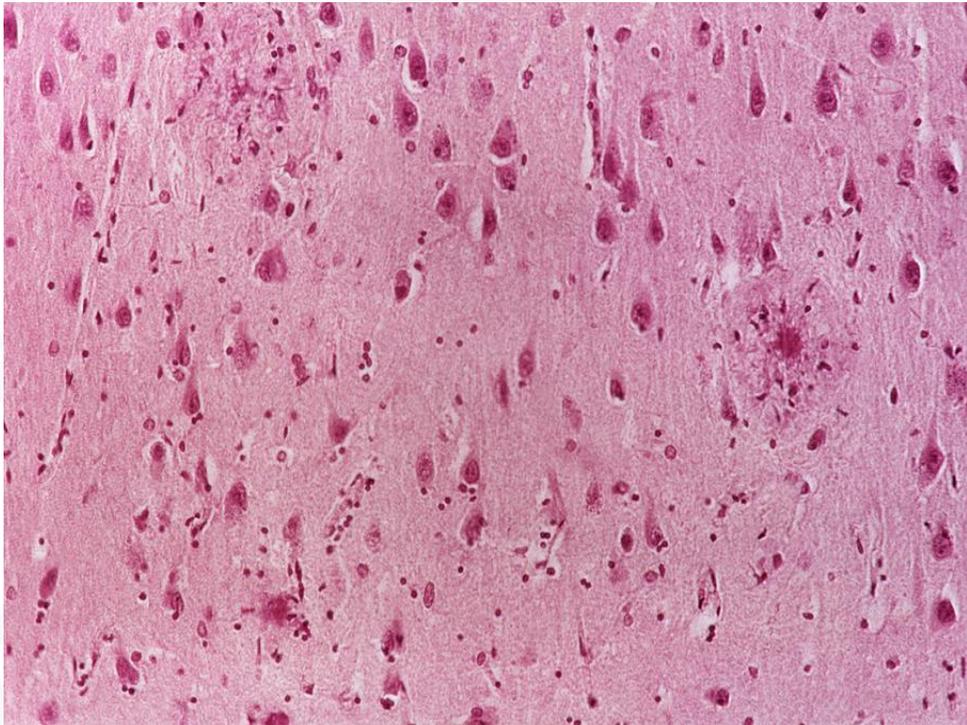


TRABAJO FIN DE GRADO

BIOLOGÍA

APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



Lucía Valle Suárez

**Departamento de Morfología y Biología Celular /
Universidad de Oviedo**

Julio/2022



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE BIOLOGÍA**





RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa considerada la forma más común de demencia. Su prevalencia ha ido en aumento en nuestra sociedad, afectando en la actualidad a 50 millones de personas en el mundo. Esta enfermedad se caracteriza histológicamente por presentar acúmulos extracelulares del péptido A β , así como ovillos neurofibrilares intracelulares formados por una proteína tau hiperfosforilada. Existen múltiples hipótesis de cara a explicar el complejo mecanismo neuropatológico de la enfermedad, siendo “la hipótesis de la cascada amiloide” la más popular. Sin embargo, a lo largo de los años se han propuesto nuevas teorías, como “la hipótesis colinérgica”, “la hipótesis tau” o “la hipótesis de la neuroinflamación”. A pesar del profundo impacto de esta enfermedad en la sociedad, actualmente solo existen 5 fármacos aprobados para el tratamiento sintomático de la EA: el Aducanumab, el Donepezilo, la Rivastigmina, la Galantamina y la Memantina. Por ello, la investigación está centrada en estudiar los diferentes mecanismos que causan la patología y desarrollar nuevos fármacos que sean capaces de modificar su progresión o incluso detenerla. Esta revisión bibliográfica se centra en describir las principales hipótesis que conducen a la progresión de la enfermedad, así como en detallar las posibles dianas terapéuticas de cara a desarrollar un tratamiento farmacológico eficaz.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease considered the most common form of dementia. Its prevalence has been increasing in our society, currently affecting 50 million people worldwide. This disease is histologically characterized by extracellular accumulations of A β peptide, as well as intracellular neurofibrillary tangles formed by a hyperphosphorylated tau protein. There are multiple hypotheses to explain the complex neuropathological mechanism of the disease, the "amyloid cascade hypothesis" being the most popular. However, over the years new theories have been proposed, such as "the cholinergic hypothesis", "the tau hypothesis" or "the neuroinflammation hypothesis". Despite the profound impact of this disease on society, there are currently only 5 drugs approved for the symptomatic treatment of AD: aducanumab, donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine. Therefore, research is focused on studying the different mechanisms that cause the pathology and developing new drugs that are able to modify its progression or even stop it. This literature review focuses on describing the main hypotheses that lead to the progression of the disease, as well as on detailing the possible therapeutic targets in order to develop an effective pharmacological treatment.



LISTA DE ABREVIATURAS

AAC: Angiopatía amiloide cerebral

ACh: Acetilcolina

AChE: Enzima acetilcolinesterasa

AICD: Dominio intracelular de la proteína precursora amiloide

APOE: Apolipoproteína E

APP: Proteína precursora amiloide

Cdk5: Quinasa dependiente de ciclina 5

CE: Corteza entorrinal

ChAT: Enzima colina acetiltransferasa

DCL: Deterioro cognitivo leve

EA: Enfermedad de Alzheimer

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration*)

GSK-3 β : Enzima glucógeno sintasa quinasa 3 β

LCR: Líquido cefalorraquídeo

NBM: Núcleo basal de Meynert

NEP: Neprilisina

NMDA: N-metil-D-aspartato

ON: Ovillos neurofibrilares

PS: Placas seniles

PSEN-1: Presenilina 1

PSEN-2: Presenilina 2

SD: Síndrome de Down

SNC: Sistema Nervioso Central

VAcHT: Transportador vesicular de acetilcolina



ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	Contexto histórico	2
1.2.	Epidemiología y factores de riesgo.....	2
2.	JUSTIFICACIÓN	4
3.	OBJETIVOS	4
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
5.	HISTOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	6
5.1.	Placas amiloides	6
5.2.	Ovillos neurofibrilares.....	6
6.	PATOGÉNESIS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	7
6.1.	Hipótesis amiloide	7
6.1.1.	Genética de la hipótesis amiloide	12
6.1.2.	Tratamiento farmacológico antiamiloide.....	15
6.2.	Hipótesis colinérgica	17
6.2.1.	Tratamiento en el sistema colinérgico	19
6.3.	Neurotransmisión glutamatérgica	21
6.3.1.	Tratamiento en el sistema glutaminérgico.....	21
6.4.	Hipótesis tau	21
6.4.1.	Tratamiento antitau	24
6.5.	Hipótesis neuroinflamatoria	24
6.5.1.	Tratamiento antiinflamatorio	25
7.	CONCLUSIONES	26
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	27

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un tipo de demencia irreversible que se caracteriza por presentar un deterioro cognitivo y funcional que progresa gradualmente a lo largo de los años (Soria Lopez *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2021).

Salvo excepciones, esta patología aparece en edades avanzadas y, a pesar de mostrar alteraciones muy diversas en los pacientes, la pérdida de memoria es el síntoma por excelencia (Eratne *et al.*, 2018; Lane *et al.*, 2018).

Durante las primeras etapas, los pacientes afectados son capaces de mantener la concentración y la atención, pero a medida que la enfermedad progresa, comienzan a producirse cambios funcionales acompañados de un deterioro cognitivo (Eratne *et al.*, 2018; Soria Lopez *et al.*, 2019).

En un principio, las personas afectadas suelen presentar problemas a la hora de planificar citas y de recordar detalles o personas. Posteriormente, la realización de tareas cotidianas como cocinar, conducir o utilizar el teléfono se ven afectadas, lo que deriva en una pérdida de confianza en sí mismos (Lane *et al.*, 2018; Soria Lopez *et al.*, 2019).

Las funciones fisiológicas básicas como la deglución, la continencia o la movilidad también se van deteriorando conforme la enfermedad avanza (Eratne *et al.*, 2018).

Con respecto a las relaciones sociales, los pacientes sufren un deterioro del lenguaje que les dificulta encontrar las palabras o expresar frases largas. También pueden presentar falta de juicio (Soria Lopez *et al.*, 2019).

La desorientación tanto espacial como temporal, y la pérdida del procesamiento visoespacial requieren en la mayoría de los casos que los pacientes estén acompañados a tiempo completo. En las etapas finales de la enfermedad, pueden experimentar cambios de comportamiento, alucinaciones, convulsiones, delirios y paranoia (Lane *et al.*, 2018; Soria Lopez *et al.*, 2019).

La muerte de las personas con Alzheimer suele producirse a los 8,5 años desde que la enfermedad se manifiesta, y en muchos casos se debe a la vulnerabilidad a caídas o infecciones (Eratne *et al.*, 2018; Lane *et al.*, 2018).

1.1. Contexto histórico

La neuropatología de la enfermedad de Alzheimer fue detallada por primera vez en la 37ª Reunión de Psiquiatras del Sudoeste de Alemania por Alois Alzheimer, en 1906, tras el análisis *post-mortem* del cerebro de una mujer de 51 años que presentaba una extraña enfermedad neurodegenerativa (Small & Cappai, 2006; Zilka & Novak, 2006).

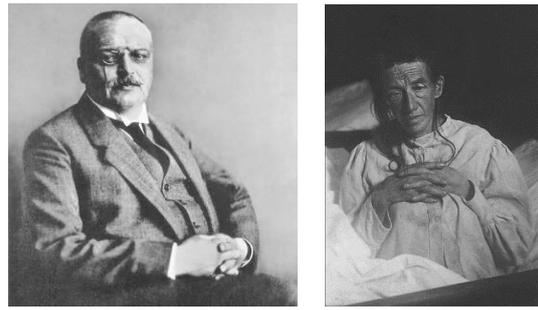


Figura 1: Imágenes de Alois Alzheimer y Auguste Deter. Tomado de García & Ortíz, 2008.

Alois Alzheimer, psiquiatra y neuropatólogo, observó los síntomas por primera vez en 1901, en la paciente Auguste Deter (*Figura 1*) durante su estancia en el Hospital Psiquiátrico de Frankfurt (Shampo *et al.*, 2013; Soria Lopez *et al.*, 2019).

De las manifestaciones clínicas que mostraba esta mujer, destacaban la pérdida de memoria rápida y acusada, los delirios y alucinaciones, y la confusión seguida de depresión (Ferri *et al.*, 2005; Zilka & Novak, 2006).

Tras su fallecimiento en 1906, Alzheimer examinó la autopsia y comprobó que se había producido una atrofia de la corteza cerebral y a consecuencia una reducción de su volumen. Estos cambios a nivel macroscópico son el resultado de un proceso de neurodegeneración que incluye una pérdida neuronal y sináptica (Lane *et al.*, 2018; Soria Lopez *et al.*, 2019).

Por otro lado, en relación con las lesiones histopatológicas, se detectó la presencia de ovillos neurofibrilares (ON), constituidos por filamentos de la proteína tau hiperfosforilada (τ); y placas amiloides o seniles (PS), compuestas por depósitos de la proteína β -amiloide (Small & Cappai, 2006).

Además de estos 2 hallazgos, también se descubrió en el tejido cerebral la presencia de gliosis. La gliosis consiste en el aumento y activación de células gliales en respuesta a un daño tisular grave del sistema nervioso central (SNC) (Frost *et al.*, 2017).

Fue en 1910, cuando el mentor de Alois, Emil Kraepelin, establece el término “enfermedad de Alzheimer” en su honor (Small & Cappai, 2006).

1.2. Epidemiología y factores de riesgo

La detección de los posibles factores de riesgo que condicionan esta neuropatología es fundamental en el transcurso de la enfermedad, ya que en muchos casos podría retrasarse o incluso prevenirse. Los análisis epidemiológicos, por tanto, tienen como finalidad determinar



aquellos agentes de riesgo que contribuyen a la aparición de este trastorno, con el objetivo de frenar su progresión (Zhang *et al.*, 2021).

Ateniendo a los últimos datos obtenidos en 2018, se estima que aproximadamente 50 millones de personas padecen demencia a nivel mundial, considerándose la enfermedad de Alzheimer la principal causa. Se calcula que para el año 2050, el número de personas afectadas gire en torno a 150 millones en todo el mundo, siendo más de la mitad de los casos de países en vías de desarrollo (Scheltens *et al.*, 2021).

Además, estudios han demostrado que la probabilidad de sufrir esta enfermedad es 1,17 veces más alta en mujeres que en hombres, especialmente a partir de los 80 años (Zhang *et al.*, 2021).

Esta diferencia tan acusada se debe al período que experimenta el sexo femenino conocido como “transición a la menopausia”. Durante esta etapa, se producen una serie de cambios neurológicos que van desde depresión, desequilibrios en la temperatura corporal e insomnio. Asimismo, el cambio más significativo se produce en la red de estrógenos. La mayor parte del cerebro está repleta de receptores de estrógenos, por lo que su alteración puede ser crítica en términos de memoria o aprendizaje. Experimentos recientes han observado una disminución en la actividad metabólica y acúmulos de β -amiloide mayores en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas en contraste con hombres de la misma edad y con mujeres que aún no han pasado por esta etapa (Scheyer *et al.*, 2018).

Por otro lado, las enfermedades preexistentes son uno de los factores de riesgo más significativos. El estrés y la depresión, la diabetes, la obesidad o las enfermedades cardiovasculares incrementan notablemente la propensión a padecer EA. Del mismo modo, el estilo de vida juega un papel muy importante, ya que personas con alteraciones del ritmo circadiano, fumadoras, o que consuman alcohol frecuentemente también tienen mayor riesgo. (Scheltens *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2021).

Otro factor de riesgo crucial fue identificado gracias a un estudio realizado en el norte de Suecia, el cual afirma que la exposición a la contaminación atmosférica aumenta la probabilidad de sufrir EA un 38%. En el tronco encefálico de pacientes sometidos a la contaminación se observaron alteraciones en las proteínas tau y β -amiloide, lo que implica su relación con la demencia (Zhang *et al.*, 2021).

Junto con los principales factores de riesgo mencionados anteriormente, el carácter hereditario también influye entorno al 60-80% de los casos (Scheltens *et al.*, 2021). El estudio de la apolipoproteína E (APOE), proteína implicada en el metabolismo lipídico y en procesos

neurológicos, confirma la existencia de una correlación entre el subtipo APOE $\epsilon 4$ y la aparición temprana de esta patología. El descubrimiento de Ferrer *et al* demostró que las personas portadoras del alelo $\epsilon 4$ padecen un riesgo de 2 a 4 veces mayor de contraer EA, y en aquellas que portan dos alelos, el riesgo aumenta de 8 a 12 veces (Zhang *et al.*, 2022).

En contraposición, se ha demostrado que la educación, el bilingüismo y las relaciones sociales previenen la aparición de esta patología, favoreciendo la capacidad cognitiva y la actividad neuronal (Zhang *et al.*, 2021).

2. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, la Enfermedad de Alzheimer se considera la principal causa de demencia, y según la Confederación Española de Alzheimer se calcula que en España hay alrededor de 800.000 casos. Se trata de una patología multifactorial, en la que los factores de riesgo y la predisposición genética poseen un papel muy importante. Debido a su complejo mecanismo neuropatológico, su cura es aún desconocida y los medicamentos para controlar los síntomas son escasos.

Por ello, se hace necesario profundizar en el conocimiento de las posibles causas de la EA para poder desarrollar tratamientos farmacológicos de cara a combatir la enfermedad o a retrasar su aparición, todo ello con el objetivo de mejorar la calidad de vida y el bienestar de los pacientes.

3. OBJETIVOS

Esta revisión bibliográfica plantea los siguientes objetivos:

- Describir las principales características histopatológicas observadas durante la Enfermedad de Alzheimer.
- Enunciar y detallar las hipótesis más relevantes propuestas para explicar la aparición de la Enfermedad de Alzheimer.
- Investigar los últimos avances en el tratamiento farmacológico de cara a combatir la Enfermedad de Alzheimer en un futuro.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la revisión y la recopilación de información acerca de la Enfermedad de Alzheimer, sus mecanismos neuropatológicos y sus diferentes tratamientos se utilizaron 2 bases de datos: *PubMed* y Google Académico. Las búsquedas se realizaron entre enero y junio de 2022.

La búsqueda bibliográfica fue realizada mediante diferentes combinaciones de palabras clave o *keywords*, todas ellas en inglés. Se utilizaron los siguientes términos: *Alzheimer's disease*,

epidemiology, risk factors, amyloid plaques, neurofibrillary tangles, amyloid hypothesis, tau hypothesis, cholinergic hypothesis, neuroinflammation, treatment, therapeutic strategies.

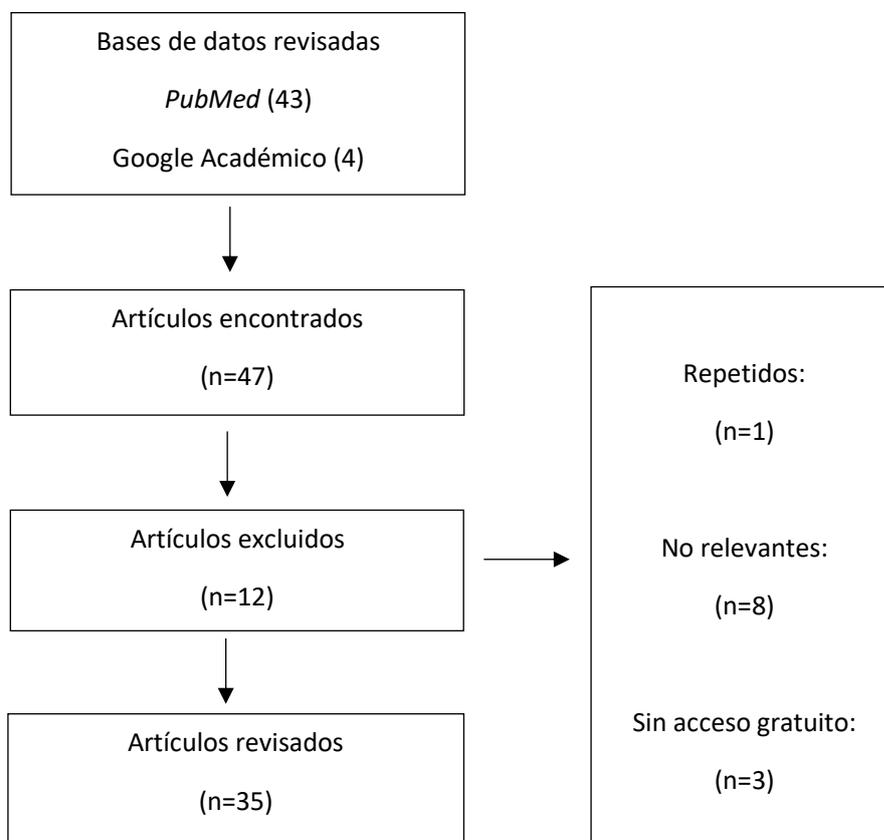
Para llevar a cabo la selección de los artículos, se emplearon criterios de inclusión que se mencionan a continuación:

- Artículos publicados en inglés
- Artículos publicados en los últimos 20 años
- Artículos con el texto completo

Los criterios de exclusión utilizados fueron:

- Artículos que no guardaban relación con el tratamiento farmacológico o con los mecanismos de la EA
- Artículos que no presentaban el texto completo

Se llevó a cabo una primera selección gracias a los *abstracts* o resúmenes, obteniéndose un total de 47. Una vez obtenidos los textos completos se realizó una selección definitiva, obteniéndose en total 35 artículos. En el siguiente esquema se muestra un resumen del proceso de selección en las dos bases de datos.



5. HISTOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

A nivel histológico, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por presentar placas amiloides y ovillos neurofibrilares (para una revisión, véase Tiwari *et al.*, 2019). Además, también es muy frecuente observar neuritas distróficas e hilos en el neuropilo en el cerebro de pacientes con EA (Breijyeh & Karaman, 2020).

5.1. Placas amiloides

Consisten en acumulaciones extracelulares compuestas por el péptido β -amiloide ($A\beta$) (Lane *et al.*, 2018).

Inicialmente, las placas amiloides (*Figura 2*) se localizan en el neocórtex basal, temporal y orbitofrontal del cerebro. Conforme la enfermedad avanza, también se verán afectadas regiones como el hipocampo, diencefalo, amígdala y ganglios basales. Además, cuando la enfermedad se agrava también es frecuente observar estas placas en el tronco encefálico y en la corteza cerebelosa (Tiwari *et al.*, 2019).

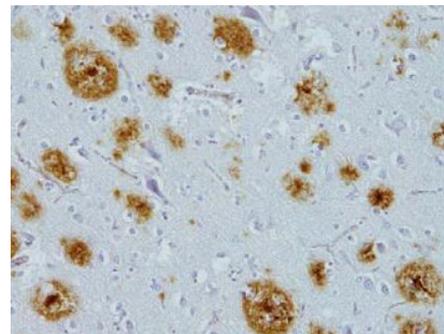
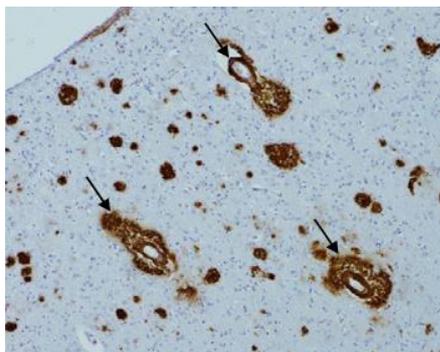


Figura 2: Placas amiloides en la corteza frontal. Tomado de Lane *et al.*, 2018.

La acumulación del péptido β -amiloide en estas regiones del cerebro ocasiona diferentes fenómenos celulares. En primer lugar, su depósito entre dos neuronas impide la correcta señalización cerebral, por lo que se verán afectadas funciones como la memoria. En segundo



lugar, $A\beta$ tiene la capacidad de inducir procesos de inflamación en neuronas adyacentes. Asimismo, el acúmulo del β -amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos (*Figura 3*) también puede conducir a una patología conocida como “angiopatía amiloide cerebral” (AAC), que puede finalizar en hemorragia (Ashrafian *et al.*, 2021).

Figura 3: Angiopatia amiloide cerebral. Las placas se observan por inmunohistoquímica cerca de vasos sanguíneos que contienen acumulaciones de $A\beta$ en sus paredes. Tomado de Lane *et al.*, 2018.

Finalmente, el $A\beta$ puede activar los astrocitos y la microglía, además de producir daño en las dendritas y axones (Breijyeh & Karaman, 2020).

5.2. Ovillos neurofibrilares

Consisten en acumulaciones intracelulares de parejas de filamentos enrollados helicoidalmente constituidos por la proteína tau hiperfosforilada (Ju & Tam, 2021).

Los ovillos neurofibrilares (*Figura 4*) se depositan de manera significativa en el lóbulo temporal medial del cerebro, concretamente en una región conocida como “corteza entorrinal” (CE). La función principal de esta zona es mantener la comunicación directa con el hipocampo, lo que explica que los depósitos de ovillos neurofibrilares se correlacionen con un notable deterioro cognitivo (Lane *et al.*, 2018; Soria Lopez *et al.*, 2019; Tiwari *et al.*, 2019).

La acumulación de los ovillos neurofibrilares altera múltiples procesos neurológicos. En primer lugar, se han visto implicados en una pérdida de señalización debido a su depósito en las espinas dendríticas. El transporte axónico, la función mitocondrial y sináptica así como morfología neuronal también pueden verse afectados por la presencia de los ON (Gao *et al.*, 2018; Soria Lopez *et al.*, 2019; Ashrafian *et al.*, 2021).

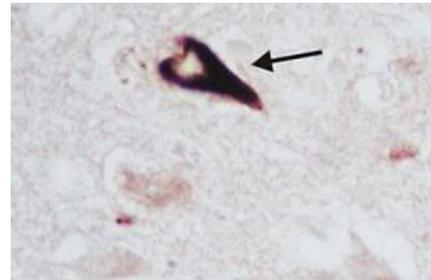


Figura 4: Se observa un ovillo neurofibrilar por inmunohistoquímica.

Tomado de del Valle *et al.*, 2016.

6. PATOGÉNESIS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Durante los últimos años se han descrito diversas hipótesis acerca del complejo mecanismo patológico que presenta la EA.

6.1. Hipótesis amiloide

En la actualidad, la hipótesis amiloide, también conocida como “hipótesis de la cascada amiloide” es la teoría predominante en explicar la patogenicidad en la enfermedad de Alzheimer (Lane *et al.*, 2018).

La hipótesis amiloide propone que el deterioro que presentan los pacientes con EA es debido a depósitos anómalos de placas de A β en diferentes regiones cerebrales. Estos acúmulos son un factor desencadenante de diversos mecanismos neuropatológicos, entre los que se encuentran la formación de los ovillos neurofibrilares, procesos de inflamación y muerte celular (Frost & Li, 2017).

La primera molécula a tener en cuenta en este proceso es la proteína precursora amiloide (APP), una glicoproteína integral de membrana tipo I que debido al *splicing* alternativo presenta diversas isoformas (Barage & Sonawane, 2015). Está compuesta por tres dominios: un dominio extracelular, un dominio de membrana y un dominio intracelular (Ashrafian *et al.*, 2021).

En la actualidad, su función es aún desconocida, pero se sospecha de su implicación en el establecimiento de la sinapsis y en la plasticidad neuronal (Frost & Li, 2017).

El gen que codifica la proteína precursora amiloide se encuentra localizado en el cromosoma 21. Debido a esto, las personas con Síndrome de Down tienen mayor probabilidad de padecer EA ya que presentan una copia adicional de este cromosoma. Las características neuropatológicas de la EA se observan en pacientes con Síndrome de Down a los 40 años de vida aproximadamente (Carmona-Iragui *et al.*, 2019).

Esta hipótesis propone que la APP va a sufrir una sucesión de reacciones enzimáticas a través de dos vías diferentes: una fisiológica y otra patológica (*Figura 8*) que conducirá a la formación de los depósitos del A β (Barage & Sonawane, 2015; Ju & Tam, 2021).

1. Vía no amiloidogénica

En condiciones fisiológicas (*Figura 5*) la APP es fragmentada gracias a la acción de una enzima conocida como α -secretasa, la cual actúa sobre los residuos 16 y 17 del dominio A β . Gracias a su acción proteolítica, se genera una molécula conocida como sAPP α , y un fragmento de 83 aminoácidos C-terminal conocido como C83 (Tiwari *et al.*, 2019).

La molécula sAPP α es la forma soluble y no patógena de la APP. Se caracteriza por su papel neuroprotector y por sus propiedades de adhesión célula-sustrato. También se ha visto que está implicada en la señalización y supervivencia neuronal, plasticidad sináptica, así como en el aprendizaje, memoria y conductas emocionales (Tiwari *et al.*, 2019).

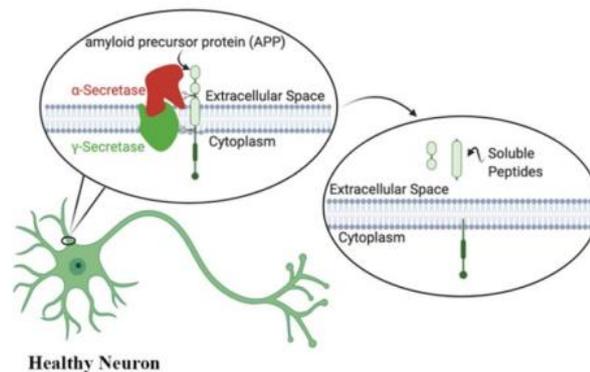


Figura 5: Actuación de la α y γ secretasa en condiciones normales. Tomada de Ashrafian *et al.*, 2021.

El C83, que permanece unido a la membrana, sufre la actuación de otro enzima conocido como γ -secretasa. El complejo de la γ -secretasa (*Figura 6*) se compone a su vez de cuatro proteínas de membrana diferentes: la presenilina (componente catalítico) que contiene dos aspartatos en su sitio activo, la nicastrina, la faringe anterior deficiente (Aph-1) y el potenciador de presenilina 2 (Pen-2). Una vez que se produce el ensamblaje de estas proteínas, la presenilina sufre una autoproteólisis formando un fragmento N-terminal (NTF) y uno C-terminal (CTF), resultando finalmente en una γ -secretasa activa (Wolfe, 2019).

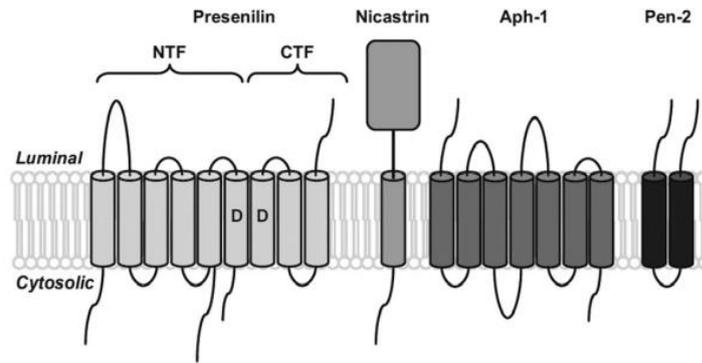


Figura 6: Esquema de los componentes del complejo de la γ -secretasa. Tomado de Barage & Sonawane, 2015.

Este enzima actúa a nivel del residuo 711, originando en último lugar un péptido de pequeño tamaño denominado p3. Es una molécula hidrofóbica, soluble y sus funciones aún no se conocen con exactitud, aunque sí se ha visto implicada en la sinapsis (Tiwari *et al.*, 2019).

2. Vía amiloidogénica

En cambio, ante una situación patológica (*Figura 7*) la APP es escindida a través de una ruta diferente. En este caso, actúa en un primer lugar una proteasa conocida como β -secretasa o BACE-1 (Tiwari *et al.*, 2019).

La fragmentación de la APP por parte de este enzima dará lugar a un producto secretado extracelular conocido como sAPP β y a un fragmento de 99 aminoácidos C-terminal conocido como C99, el cuál permanecerá unido a la membrana (Tiwari *et al.*, 2019).

Posteriormente, al igual que en la ruta fisiológica, actuará en segundo lugar el enzima γ -secretasa pero en este caso se generará el péptido insoluble A β , cuya longitud varía entre 37 y 42 aminoácidos (Soria Lopez *et al.*, 2019).

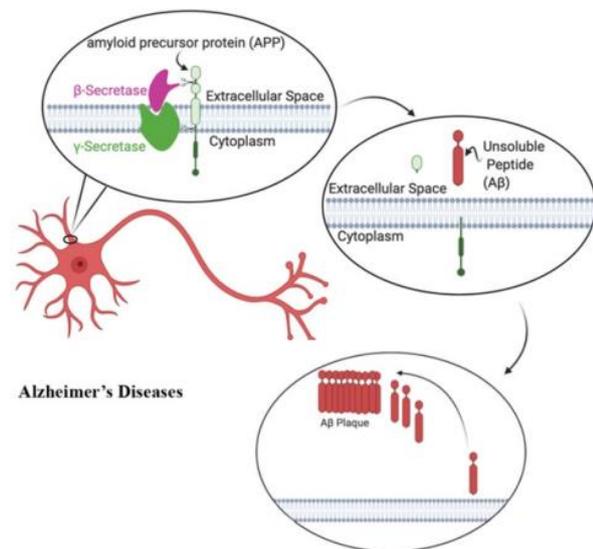


Figura 7: Actuación de la β y γ secretasa en condiciones patológicas. Tomada de Ashrafian *et al.*, 2021.

A continuación, se produce la polimerización del péptido A β , y serán las formas compuestas por 40 o 42 aminoácidos (A β 40 y A β 42) las que estén directamente implicadas en la formación de las placas amiloides. Concretamente, el A β 42 es el que mayor tendencia presenta hacia la agregación, además de ser notablemente insoluble y neurotóxico. El acúmulo de estas dos

formas tiene múltiples consecuencias, entre las que se encuentran modificaciones en la homeostasis del calcio debido a bloqueos en los canales iónicos, aumento del estrés oxidativo mitocondrial y un descenso en el metabolismo energético y en la regulación de la glucosa (Tiwari *et al.*, 2019).

Asimismo, los oligómeros de naturaleza soluble también pueden extenderse por todo el cerebro. Todo ello conducirá a la neurotoxicidad y a la inducción de la patología tau, promoviendo el deterioro neuronal y finalmente la muerte de las células (Breijyeh & Karaman, 2020).

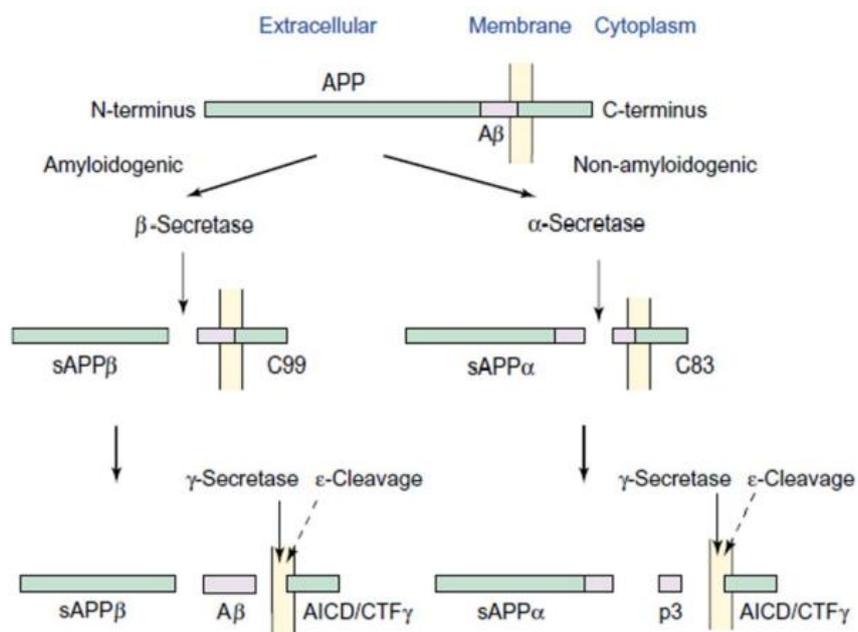


Figura 8: Esquema representativo del procesamiento de la APP por la vía amiloidogénica y la no amiloidogénica. Tomado de Barage & Sonawane, 2015.

En ambas rutas, la escisión por parte del complejo γ -secretasa también libera el dominio intracelular de la APP (AICD) en el citoplasma. En los últimos años, el AICD ha sido objeto de estudio ya que parece estar implicado en la patogénesis de la EA debido a su capacidad para translocarse al núcleo (Figura 9) y regular la transcripción de múltiples genes (Konietzko, 2012).

Como hemos visto, la APP puede ser escindida en la membrana plasmática por la α -secretasa, pero además también puede ser transportado mediante vesículas endosomales a lo largo de los microtúbulos de forma retrógrada hasta localizarse cerca del núcleo. La actuación por parte de la β -secretasa (vía amiloidogénica) en la APP contenida en los endosomas liberará el AICD que junto con las proteínas Tip60 y Fe65 formarán el complejo AFT el cuál se dirigirá finalmente al núcleo. Una vez aquí, el AICD controlará la expresión de varios genes (Konietzko, 2012).

Por ejemplo, es capaz de inducir la expresión de los genes α -2 actina y transgelina, responsables de regular la dinámica de la actina del citoesqueleto, resultando en cambios morfológicos y funcionales en las espinas dendríticas observados durante la EA (Konietzko, 2012).

En segundo lugar, el AICD estimula la expresión de la propia APP y del enzima β -secretasa, iniciándose así la vía amiloidogénica y favoreciendo el depósito del péptido A β . Para compensar el acúmulo de este péptido, el AICD también es capaz de inducir la expresión de un enzima conocido como neprilisina (NEP) (Konietzko, 2012).

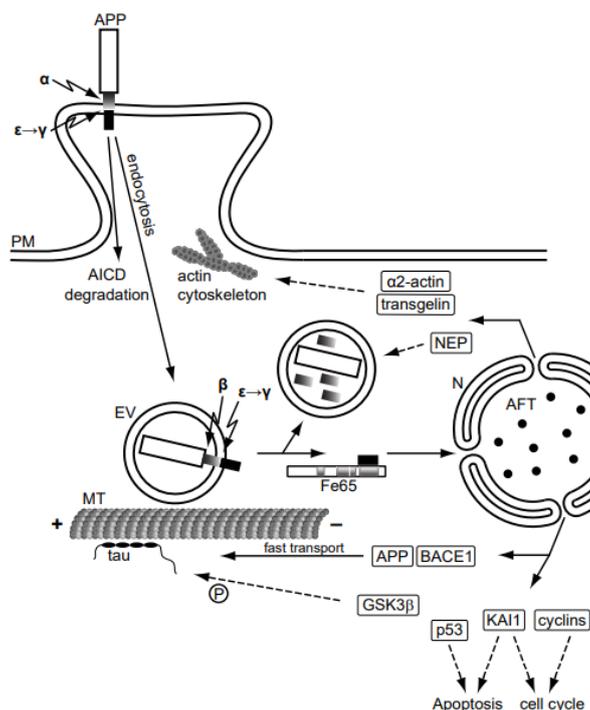


Figura 9: Esquema representativo de la señalización nuclear por parte de AICD en la EA. Tomado de Konietzko, 2012.

La neprilisina es una proteína integral de membrana de tipo II que tiene como función escindir el péptido A β . Es considerada una de las principales enzimas degradadoras del amiloide en el cerebro por lo que tiene un papel muy relevante en la patogénesis de la EA (Nalivaeva *et al.*, 2020).

Actualmente, la investigación de la relación entre el AICD y la neprilisina ha permitido el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas fundamentadas en aumentar la expresión y la actividad de este enzima. Estudios en cerebros de ratones transgénicos jóvenes han demostrado que la transferencia del gen NEP era capaz de suprimir los acúmulos del péptido A β (Nalivaeva *et al.*, 2020).

La expresión de la neprilisina también está regulada por parte de uno de sus sustratos, la somatostatina, la cual posee un papel fundamental en relación con los procesos de memoria

que ocurren en el hipocampo. Se han observado niveles bajos de somatostatina en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de personas que padecen EA, lo que se traduce en bajos niveles de NEP y por tanto acumulación del péptido A β . Por ello, también se están desarrollando terapias dirigidas a esta hormona con el objetivo de aumentar la actividad de la neprilisina (Nalivaeva *et al.*, 2020).

Asimismo, el AICD también es capaz de promover la expresión del enzima glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3 β), responsable de la hiperfosforilación de tau y por tanto de la formación de los ovillos neurofibrilares, rasgo característico en la EA (Konietzko, 2012).

Finalmente, p53 y KAI1 son los responsables de inducir la apoptosis que culmina en la muerte neuronal, ambos inducidos por el AICD. KAI1 junto con las ciclinas B1 y D1 son los responsables de la reentrada de las neuronas en el ciclo celular, fenómeno que se ha observado en la EA (Konietzko, 2012).

En resumen, el metabolismo de la APP y por tanto del péptido A β está regulado directamente a través de la señalización nuclear por parte del AICD, contribuyendo así al desarrollo de la EA (Konietzko, 2012).

6.1.1. Genética de la hipótesis amiloide

Como se ha mencionado anteriormente, los factores genéticos son los responsables de aproximadamente el 70% de los casos de EA (Breijyeh & Karaman, 2020). El progreso en los estudios genéticos ha permitido clasificar la EA en “EA familiar”, representando menos del 4-8% de los casos totales, y en “EA esporádica”, siendo esta la forma más común, llegando a representar en torno al 90% de todos los casos (Barage & Sonawane, 2015).

Asimismo, la EA también se puede clasificar atendiendo a la edad de inicio. Aquellos casos que tienen su origen a partir de los 65 años se conocen como “EA de inicio tardío”. Por el contrario, aquellos que se producen por debajo de los 65 años se conocen como “EA de inicio temprano” y suponen entre el 5-10% de los casos totales. La progresión de este tipo de EA es rápida, por lo que el estudio de los agentes genéticos involucrados puede ser de utilidad de cara a futuras terapias y diagnósticos (Kabir *et al.*, 2020).

El desarrollo de la EA familiar se produce por mutaciones autosómicas dominantes en tres genes que presentan un papel esencial en la acumulación del péptido A β : los genes *APP*, presenilina 1 (*PSEN-1*) y la presenilina 2 (*PSEN-2*) (Barage & Sonawane, 2015). Por ello, el estudio de este tipo de EA ha servido como apoyo de la hipótesis amiloide (Kabir *et al.*, 2020).



Como ya se ha mencionado anteriormente, el gen *APP* se localiza en el cromosoma 21 y codifica para la APP. Tanto las mutaciones de sentido erróneo como la duplicación del *APP* conducen al acúmulo del péptido A β , potenciando por tanto la patogénesis de la EA (Tcw & Goate, 2017).

El análisis neuropatológico de pacientes que presentaban duplicaciones genómicas en pequeñas regiones del cromosoma 21 reveló acúmulos del péptido A β , así como de ON y el inicio de una angiopatía amiloide cerebral. Tras este estudio, se planteó la idea de que únicamente era necesario que se produjese una duplicación genómica, sin la aportación de otros genes cercanos, para producir la patología de EA y de AAC (Tcw & Goate, 2017).

Asimismo, la triple copia del cromosoma 21 en pacientes con Síndrome de Down (SD) conducirá a una sobreexpresión de la APP y por tanto a un mayor acúmulo del péptido A β , alterando así el desarrollo cerebral y produciendo una discapacidad intelectual de por vida (Tcw & Goate, 2017).

La neuropatología característica de la EA se manifiesta alrededor de los 30-40 años en las personas con SD. Sus cerebros adultos muestran una atrofia de más del 40%, así como una reducción del 90% de la densidad neuronal en la corteza entorrinal. Del mismo modo, se han observado elevaciones tempranas de los niveles del péptido A β incluso en cerebros de fetos con SD. Por esta razón, el estudio del Síndrome de Down ha permitido reafirmar aún más la idea de que la APP es la molécula desencadenante de la patogénesis de la EA (Tcw & Goate, 2017).

Además de la duplicación, también se han notificado hasta 30 mutaciones en el gen *APP* (Figura 10) de las cuales 25 se relacionan con la patología de la EA (Breijyeh & Karaman, 2020). Las mutaciones pueden ocurrir tanto en el extremo N-terminal, en la propia secuencia A β o en el extremo C-terminal (Tcw & Goate, 2017).

Por ejemplo, la doble mutación K670N/M671L se localiza en el extremo N-terminal del A β dentro del dominio extracelular de la APP, en el lugar donde actúa la β -secretasa. Esta mutación desencadena un aumento en los niveles de A β 40 y A β 42 (Tcw & Goate, 2017).

En segundo lugar, se han detectado hasta 10 mutaciones patógenas en la secuencia A β del gen *APP*, siendo la E693Q la primera en notificarse. Las mutaciones con esta localización dificultan el procesamiento de la APP, produciendo un deterioro en la escisión por parte de la α -secretasa además de favorecer la agregación de las especies A β insolubles en fibrillas amiloides (Tcw & Goate, 2017).

Finalmente, las mutaciones en el extremo C-terminal conducen a un procesamiento anormal de la APP, influyendo en la actividad por parte de las secretasas. Se han notificado hasta 14 mutaciones en esta región, que se han relacionado con un aumento en la producción de péptido A β 42, el cual tiene propensión hacia una agregación mucho más rápida (Tcw & Goate, 2017).

Por el contrario, se ha descubierto la presencia de una mutación protectora, A673T, la cual inhibe la generación del péptido A β por parte de la APP, reduciendo considerablemente el riesgo de padecer EA (Tcw & Goate, 2017).

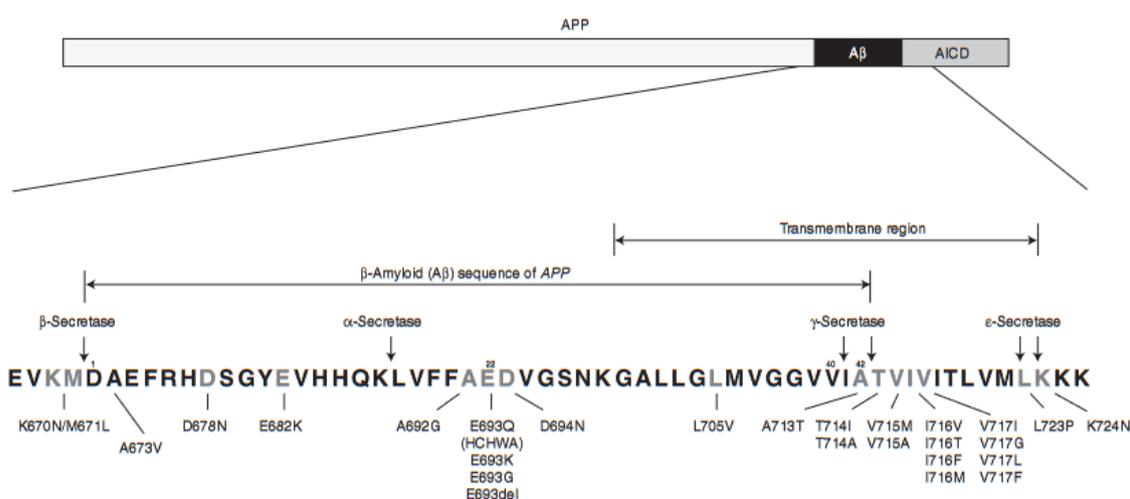


Figura 10: Esquema representativo de la estructura de la APP y de la localización de las mutaciones causantes de la neuropatología en la EA. Tomado de Tcw & Goate, 2017.

Los genes *PSEN-1* y *PSEN-2* son homólogos y presentan un 67% de similitud con una diferencia en el extremo N-terminal y en la región hidrofílica. Están localizados en los cromosomas 14 y 1 respectivamente (Breijyeh & Karaman, 2020).

Como se ha mencionado anteriormente, la *PSEN-1* es la proteína encargada de activar el complejo γ -secretasa, por lo que desempeña un papel fundamental en la producción del A β a partir de la APP (Breijyeh & Karaman, 2020). Se caracteriza por presentar 8 dominios transmembrana (*Figura 11*) y un bucle citoplasmático entre ellos (Kabir *et al.*, 2020).

Las mutaciones de *PSEN-1* están relacionadas directamente con la EA familiar, y se han llegado a identificar hasta 300 de sentido erróneo (Kabir *et al.*, 2020). Son mutaciones simples que consisten en la sustitución de un solo aminoácido o de dos si se trata de una mutación severa. Causan elevaciones en la proporción A β 42/A β 40 conduciendo a la disfunción sináptica y al deterioro en la memoria (Breijyeh & Karaman, 2020).

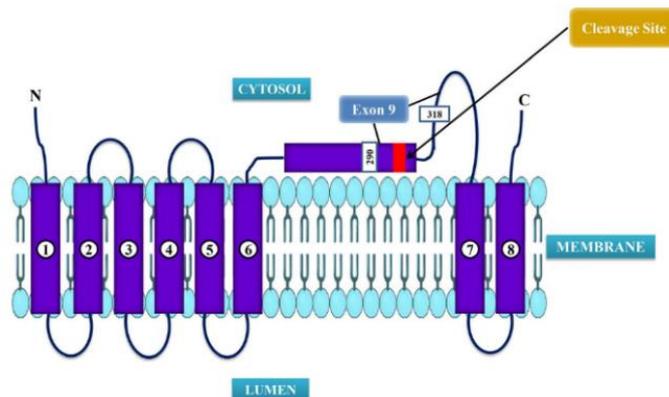


Figura 11: Esquema representativo de la estructura transmembrana de las presenilinas. Tomado de Kabir *et al.*, 2020.

Por el contrario, las mutaciones de *PSEN-2* son menos frecuentes, llegándose a identificar 38 y únicamente 17 causantes de la EA. Estas mutaciones patogénicas dan lugar a un aumento importante de la actividad de la γ -secretasa, aumentando así la relación $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ y ocasionando un acúmulo del péptido $A\beta_{42}$ (Breijyeh & Karaman, 2020; Kabir *et al.*, 2020).

Los pacientes que presenten mutaciones en *PSEN-2* tendrán una edad de aparición de la EA familiar mucho más tardía y una mayor duración de la enfermedad. Asimismo, estas mutaciones están relacionadas con otras patologías, como es el caso de la enfermedad de Parkinson con demencia (Kabir *et al.*, 2020).

Estudios en células han demostrado que las mutaciones M239V, M239I, N141I y T122P están relacionadas con un aumento del péptido $A\beta$. También se ha visto que las mutaciones M239I, S130L y T122R alteran la señalización del calcio mientras que otras no tienen efectos sobre los niveles de $A\beta$ y por tanto no se consideran patogénicas (Kabir *et al.*, 2020).

6.1.2. Tratamiento farmacológico antiamiloide

Actualmente, la creación de tratamientos farmacológicos relacionados con el péptido $A\beta$ constituye una línea de investigación contra la EA (Ju & Tam, 2021).

Dura la fase preclínica de la enfermedad, el péptido $A\beta$ comienza a acumularse antes de que los primeros síntomas se manifiesten. Posteriormente, los pacientes sufren una fase de deterioro cognitivo leve (DCL) y finalmente, durante la fase de demencia la neurodegeneración causada por el $A\beta$ parece ser irreversible (Lozupone *et al.*, 2020).

La actuación frente a las actividades catalíticas de los enzimas α y γ secretasa es una de las estrategias de la terapia antiamiloide, la cual se ha estado estudiando durante los últimos 20 años (Yu *et al.*, 2021).



En relación con la inhibición de la β -secretasa, múltiples fármacos como el Verubecestat, el Atabecestat, el Lanabecestat, el Umibecestat o el Elenbecestat alcanzaron la tercera fase de los ensayos clínicos. Sin embargo, no se observaron mejorías en la función cognitiva de los pacientes en fase de DCL o con EA leve o moderada. Los fármacos Semagacestat, Avagacestat, y el modulador Tarenflurbil, todos inhibidores de la γ -secretasa, provocaron el mismo efecto negativo en los pacientes. Por esta razón, el estudio de los inhibidores de ambas enzimas sigue siendo objeto de estudio (Yu *et al.*, 2021).

La segunda estrategia de esta terapia consiste en inhibir la agregación del péptido A β . Para ello, se están utilizando compuestos atenuantes de proteínas metálicas que tienen como objetivo quelar los iones de cobre y zinc, ya que la interrupción de la interacción entre los péptidos A β y los metales evitará que se oligomericen. Se probó en un primer momento los fármacos denominados clioquinol (PBT1) y clioquinol de segunda generación (PBT2), ionóforos de la hidroxiquinolona (Yu *et al.*, 2021).

El tratamiento con PBT1 no mostró ninguna mejora relevante a nivel cognitivo en pacientes en fase de DCL a EA moderada. Sin embargo, en los pacientes más gravemente afectados se recuperó su deterioro cognitivo. Además, se informó de un deterioro visual como efecto adverso. Del mismo modo, el tratamiento con PBT2 no manifestó ningún efecto positivo en los pacientes en fase de DCL a EA leve-moderada (Yu *et al.*, 2021).

Hoy en día, se están investigando nuevos compuestos con actividad inhibitoria de la agregación del péptido A β , tales como la tanshinona o el ácido uncarínico C. Asimismo, se ha observado que los compuestos galato de epigallocatequina (EGCG), oleuropeína aglicona (OleA) y la quercetina son posibles fármacos con mucho potencial de cara futuras terapias en la EA (Yu *et al.*, 2021).

La inmunoterapia es otra de las estrategias que se está llevando a cabo, que tiene como objetivo aumentar el aclaramiento del péptido A β de forma activa o pasiva. La primera vacuna antiA β denominada AN1792 que se puso a prueba en humanos fracasó, ya que el 6% de los pacientes con EA desarrollaron meningoencefalitis. Posteriormente, las vacunas ACI-24, CAD106, UB-311 y ABVac40 alcanzaron la segunda fase del ensayo clínico, pero ninguna de ellas prosperó debido a la falta de efectos beneficiosos en la EA (Yu *et al.*, 2021).

En cambio, la inmunoterapia pasiva está dirigida a eliminar los oligómeros neurotóxicos del péptido A β . Estudios afirmaron una disminución de los niveles de tau al enfrentar diferentes anticuerpos monoclonales sometidos a una tercera fase de ensayo clínico a oligómeros amiloides (Yu *et al.*, 2021).

El anticuerpo monoclonal conocido como Gantenerumab aún no ha mostrado eficacias clínicas en pacientes en fase de EA leve. Sin embargo, el anticuerpo BAN2041 manifestó leves beneficios a nivel cognitivo en los pacientes portadores del alelo APOE4 en fase de EA también leve (Yu *et al.*, 2021).

Finalmente, en el año 2021, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) autorizó la utilización del anticuerpo monoclonal conocido como Aducanumab para llevar a cabo el tratamiento de pacientes con EA, ya que mostraba efectos beneficiosos a nivel terapéutico (Yu *et al.*, 2021).

Actualmente se están desarrollando fármacos de vía oral también dirigidos a eliminar los oligómeros de A β , entre los que se encuentran el CT1812, PQ912 y ALZ-801 (Yu *et al.*, 2021).

A pesar de que la hipótesis amiloide sigue siendo el mecanismo más aceptado, durante muchos años se planteó la cuestión de si verdaderamente el depósito de placas amiloides se correlacionaba con la EA, ya que éstas también se habían observado en cerebros sanos envejecidos. Este es el motivo por el cual se han propuesto diferentes hipótesis en los últimos años con el objetivo de profundizar aún más en su patogenicidad (Breijyeh & Karaman, 2020).

6.2. Hipótesis colinérgica

En el año 1970, se observó un déficit colinérgico relacionado con el enzima colina acetiltransferasa (ChAT) en los cerebros de pacientes con EA. Este enzima, es el responsable de la síntesis de la acetilcolina (ACh), un neurotransmisor fundamental implicado en funciones como la memoria o el aprendizaje. Tras el descubrimiento de la implicación de la acetilcolina en la función cognitiva y, por tanto, en la EA, se propuso la “hipótesis colinérgica de la EA” (Briggs *et al.*, 2016; Breijyeh & Karaman, 2020).

La acetilcolina se sintetiza en el citoplasma de las neuronas presinápticas colinérgicas por el enzima colina acetiltransferasa a partir de colina y acetil-coenzima A (*Figura 12*). Posteriormente, se transporta a las vesículas sinápticas mediante el transportador vesicular de acetilcolina (VAcHT). Cuando se produce la despolarización neuronal, la ACh se libera a la hendidura sináptica y se lleva a cabo la unión con los receptores muscarínicos y nicotínicos, dando lugar a la neurotransmisión. En esta región, la acetilcolina será degradada en colina y acetato gracias al enzima acetilcolinesterasa (AChE). La colina será transportada de nuevo hacia las neuronas presinápticas facilitando la síntesis de nueva acetilcolina (Ju & Tam, 2021).

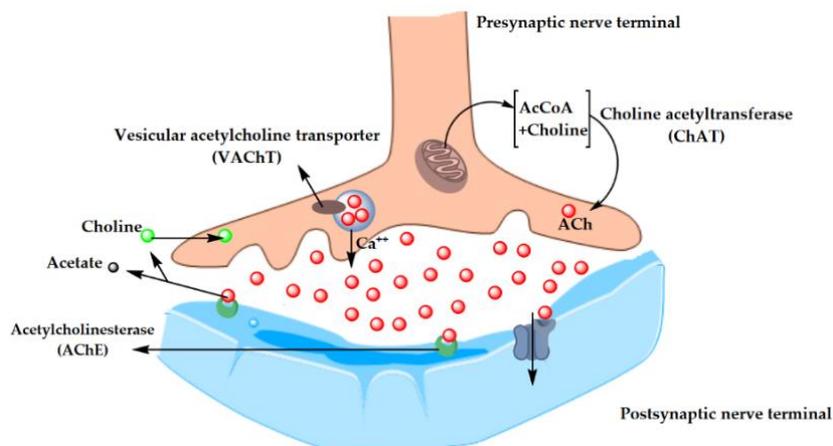


Figura 12: Representación de la síntesis y transporte del neurotransmisor acetilcolina en las neuronas pre y postsinápticas. Tomado de Breijyeh & Karaman, 2020.

Como se ha mencionado anteriormente, la acetilcolina, y, por tanto, las sinapsis colinérgicas son de gran importancia en múltiples funciones cerebrales tales como la memoria, el aprendizaje o la atención. Este neurotransmisor presenta actividad en toda la corteza y en los ganglios basales. Sin embargo, la mayor fuente de acetilcolina cortical fue hallada en el núcleo basal de Meynert (NBM), en el cerebro anterior basal, uno de los grandes descubrimientos en los que se apoya esta teoría (Hampel *et al.*, 2018).

En pacientes con EA se observó una degeneración de unas neuronas colinérgicas en esta región, así como de los axones que proyectan a la corteza cerebral (Hampel *et al.*, 2018). Del mismo modo, se observó una importante reducción de los receptores muscarínicos y nicotínicos (Ju & Tam, 2021).

Estudios realizados en cerebros *post-mortem* con EA mostraron una importante reducción del enzima colina acetiltransferasa, lo que se correlacionaba con la gravedad de la demencia. En consecuencia, también se observó una disminución de acetilcolina en el LCR que podría explicar el deterioro cognitivo de los pacientes (Ju & Tam, 2021).

Una reducción en la captación de colina y por tanto de la liberación de acetilcolina podría estar causada por el péptido β -amiloide, afectando así a la neurotransmisión colinérgica (Breijyeh & Karaman, 2020). Se ha demostrado una correlación entre la atrofia del NBM y una importante pérdida de fibras colinérgicas en la corteza entorrinal con un aumento del péptido $A\beta$ (Hampel *et al.*, 2018).

Mediante los estudios neuropatológicos realizados en pacientes con EA se ha llegado a la conclusión de que las lesiones colinérgicas surgen en las etapas prodrómicas de la enfermedad, y son principalmente presinápticas (Hampel *et al.*, 2018).

6.2.1. Tratamiento en el sistema colinérgico

A pesar de que en los últimos años muchas de las terapias farmacológicas se han enfocado en interrumpir la formación del péptido A β , la complejidad de la neuropatología en la EA ha impulsado el desarrollo de nuevas terapias con el sistema colinérgico como diana (Hampel *et al.*, 2018).

La principal estrategia de este tratamiento está basada en bloquear aquellos enzimas que degradan la acetilcolina, es decir, en el enzima acetilcolinesterasa. Los inhibidores de la colinesterasa tienen como objetivo impedir su descomposición y permitir así la sinapsis colinérgica (Hampel *et al.*, 2018).

La Tacrina fue uno de los primeros inhibidores de la colinesterasa aprobados para tratar la EA, pero no obtuvo relevancia clínica debido a sus efectos secundarios hepatotóxicos (Briggs *et al.*, 2016). Posteriormente, surgieron otros tres conocidos como Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina, todos ellos aprobados por la FDA estadounidense (Ju & Tam, 2021).

En el tratamiento sintomático de la EA, el Donepezilo (*Figura 13*) se considera el fármaco más importante. Este actúa uniéndose al enzima acetilcolinesterasa reversiblemente e inhibiendo la degradación de la acetilcolina, lo que dará lugar a una mayor concentración de este neurotransmisor en las sinapsis (Breijyeh & Karaman, 2020). Es el más utilizado por ser ligeramente más eficaz y tolerable que los otros dos. Se ha observado como el Donepezilo puede llegar a aportar beneficios antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos de la EA. Por ejemplo, se ha observado una disminución de la atrofia del hipocampo de un 45% en personas tratadas con este agente (Briggs *et al.*, 2016; Hampel *et al.*, 2018).

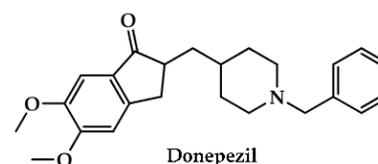


Figura 13: Estructura química del Donepezilo. Tomado de Breijyeh & Karaman, 2020.

La Rivastigmina (*Figura 14*) actúa inhibiendo de forma pseudoirreversible el enzima acetilcolinesterasa como el enzima butirilcolinesterasa y se utiliza en casos de EA leve a moderada. Tiene beneficios a nivel cognitivo y a nivel de actividades de la vida cotidiana (Breijyeh & Karaman, 2020).

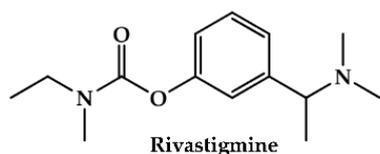
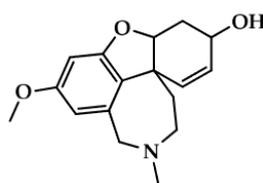


Figura 14: Estructura química de la Rivastigmina. Tomado de Breijyeh & Karaman, 2020.

La Galantamina (*Figura 15*) se trata de un fármaco que actúa como inhibidor competitivo del enzima acetilcolinesterasa y como activador de la subunidad α de los receptores nicotínicos. Se



Galantamine

utiliza principalmente en los casos de EA de leve a moderada, mejorando la conducta, las actividades diarias, así como el rendimiento cognitivo (Breijyeh & Karaman, 2020).

Figura 15: Estructura química de la Galantamina. Tomado de Breijyeh & Karaman, 2020.

A pesar de los notables beneficios que presentan los inhibidores de la colinesterasa, hay que destacar los posibles efectos secundarios que pueden presentar los pacientes, siendo los más comunes los gastrointestinales, la fatiga o los calambres musculares. Por ejemplo, la administración oral de la Rivastigmina se relaciona con náuseas, vómitos, anorexia o pérdida de peso. Para reducir todos estos efectos secundarios, este fármaco se suele administrar mediante parches transdérmicos, uno de los métodos más adecuados en pacientes con EA. Del mismo modo, los pacientes también pueden presentar mayor riesgo de sufrir alteraciones en el ritmo cardíaco. Por ello, se calcula que aproximadamente un tercio de los pacientes no llegue a tolerar ningún inhibidor de la colinesterasa (Briggs *et al.*, 2016; Breijyeh & Karaman, 2020).

Además, se debe considerar que la acetilcolina es un neuromodulador del ciclo sueño-vigilia, implicado en múltiples funciones cognitivas. Las oscilaciones circadianas de los enzimas colinérgicos, así como en la regulación de los receptores han conducido a la hipótesis de que el momento del día para administrar el agente puede ser relevante. Por ello, aún queda por puntualizar si realmente los inhibidores de la colinesterasa podrían influir en los cambios en los ritmos circadianos que se observan durante la EA (Hampel *et al.*, 2018).

Otra de las futuras terapias de la EA está encaminada a aumentar el transportador de colina (CHT1) de la membrana plasmática, el cual tiene como función la recaptación de colina y por tanto el aumento en la síntesis de ACh en los terminales presinápticos (Breijyeh & Karaman, 2020).

Finalmente, existe una línea de investigación dirigida a modular o estimular los receptores muscarínicos o nicotínicos. La primera generación con agonistas de los receptores muscarínicos mostró efectos secundarios cardíacos y no llegó a producir beneficios clínicos relevantes. Sin embargo, este concepto de modulación alostérica selectiva de los receptores podría llegar a tener grandes implicaciones terapéuticas (Hampel *et al.*, 2018).

En resumen, el tratamiento del sistema colinérgico podría tener únicamente un ligero beneficio sobre la neuropatología en la EA debido a que se trata de un proceso multifactorial. Sin embargo, la administración de este tipo de fármacos en fases tempranas podría llegar a modificar la

enfermedad retrasando la progresión del deterioro cognitivo de forma significativa, lo que apunta hacia resultados muy prometedores (Hampel *et al.*, 2018).

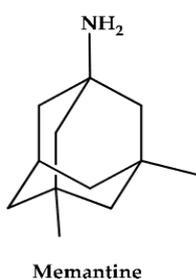
6.3. Neurotransmisión glutamatérgica

En relación con la hipótesis colinérgica, existen otros múltiples neurotransmisores que se ven alterados, además de la acetilcolina durante la progresión de la EA, entre ellos, el glutamato. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC (Ju & Tam, 2021).

Tiene como función mediar la neurotransmisión glutamatérgica gracias a su capacidad de unión a un tipo de receptores ionotrópicos ligados conocidos como NMDA (N-metil-D-aspartato), entre otros. En condiciones fisiológicas, estos receptores presentan un papel muy importante en la plasticidad sináptica, así como en la memoria o en el aprendizaje. Sin embargo, durante la EA, el péptido A β tóxico es capaz de producir alteraciones en el sistema del reciclaje del glutamato, disminuyendo su actividad y por tanto produciéndose acúmulos de este neurotransmisor. El aumento del glutamato contribuye a una mayor señalización por parte de los receptores NMDA, los cuales introducirán calcio en la neurona postsináptica de manera prolongada, dando lugar a la excitotoxicidad. Esto se traduce en una pérdida de la función sináptica que conduce a la muerte neuronal. Por tanto, la alteración del glutamato se correlaciona con el declive de la cognición y de la memoria que se observa en los pacientes con EA (Wang & Reddy, 2017).

6.3.1. Tratamiento en el sistema glutaminérgico

La investigación de esta teoría dio lugar al desarrollo de un nuevo fármaco conocido como Memantina (Figura 16), uno de los cinco aprobados por la FDA para el tratamiento sintomático



de la EA. Se trata de un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, y tiene como función evitar la sobreactivación del sistema glutaminérgico que ocurre durante el transcurso de la enfermedad. La Memantina es capaz de actuar bloqueando el receptor sin obstaculizar la transmisión sináptica. Se utiliza en casos de EA moderada a grave y por lo general los pacientes lo toleran favorablemente (Breijyeh & Karaman, 2020).

Figura 16: Estructura química de la Memantina. Tomado de Breijyeh & Karaman, 2020.

6.4. Hipótesis tau

Esta hipótesis propone que realmente el factor que induce el desarrollo y la progresión de la EA es una proteína asociada a los microtúbulos conocida como tau (Kametani & Hasegawa, 2018).

La proteína tau pertenece a la familia de proteínas asociadas a los microtúbulos y tiene como función mantener la estructura neuronal además de permitir el ensamblaje y la estabilización de los microtúbulos, principalmente en el axón (Gao *et al.*, 2018).

Los microtúbulos constituyen un componente fundamental en el citoesqueleto de las neuronas, por lo que presentan un papel muy importante en el mantenimiento de la sinapsis, ya que están involucrados en el transporte de materiales dentro de las células (Ashrafian *et al.*, 2021).

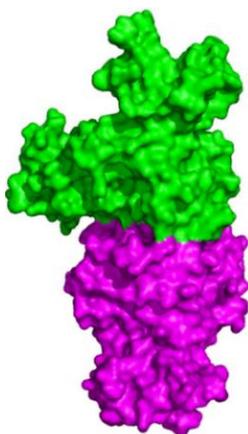
El gen que codifica la proteína tau se localiza en el brazo largo del cromosoma 17, y tras un proceso de *splicing* alternativo se expresan hasta 6 isoformas en los cerebros humanos adultos (Barage & Sonawane, 2015).

Esta proteína presenta un dominio de proyección (N-terminal) un dominio de unión a microtúbulos y dominio C-terminal. Se une al microtúbulo desde la mitad carboxi-terminal formada por 3 o 4 repeticiones altamente conservadas de 31 o 32 aminoácidos codificados por el exón 10 (Ashrafian *et al.*, 2021).

En condiciones normales, una vez que tau se localiza unida al microtúbulo, sufre un proceso de fosforilación. Sin embargo, la toxicidad del A β sumado a la neuroinflamación que se da en condiciones patológicas pueden conducir a la fosforilación anormal de tau (Ju & Tam, 2021).

Esta hiperfosforilación está dirigida por múltiples quinasas, siendo la glucógeno sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β) y la quinasa dependiente de ciclina 5 (Cdk5) las más importantes (Gao *et al.*, 2018).

El enzima GSK-3 β (Figura 17) es el más estudiado. Presenta un dominio de unión al sustrato,



zona por la que la mayoría de los ligandos se unen a él. Además, presenta un dominio quinasa que tiene como función fosforilar los sustratos (Ashrafian *et al.*, 2021).

Existen otras muchas proteínas quinasas que están implicadas en la fosforilación de tau y que en la actualidad son objeto de estudio, entre las que se encuentran la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), la proteína quinasa dependiente de calcio-calmodulina II (CaMKII), o las proteínas quinasas A y C (PKA y PKC) (Gao *et al.*, 2018).

Figura 17: Representación de los 2 dominios de la GSK-3 β . Tomado de Ashrafian *et al.*, 2021.

Las proteínas tau abandonan el microtúbulo una vez las quinasas le han transferido un grupo fosfato (Figura 18) y posteriormente se agregan en el interior de la célula, concretamente en

forma de filamentos helicoidales emparejados, formando los ovillos neurofibrilares (Ashrafian *et al.*, 2021).

Como ya se ha comentado anteriormente, los ON son una de las características neuropatológicas más significativas en la EA junto con las placas amiloides, implicados en la neuroinflamación así como en la disfunción mitocondrial (Ju & Tam, 2021). Asimismo, la ausencia de las proteínas tau produce debilidad en el microtúbulo, lo que se traduce en una pérdida de señalización (Ashrafian *et al.*, 2021). Además, la proteína tau hiperfosforilada es capaz de acumularse también en el citoplasma de las neuronas de cerebros con EA sin llegar a formar ON (Barage & Sonawane, 2015).

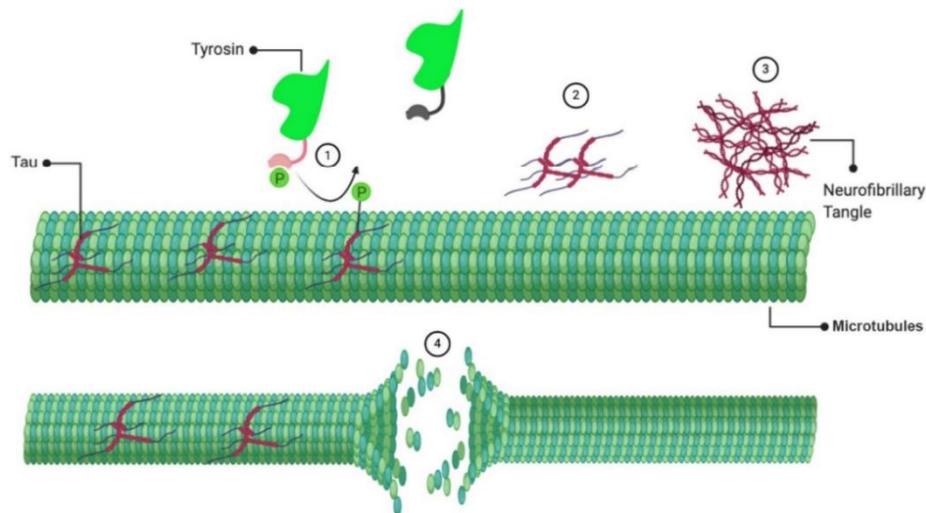


Figura 18: Representación de la formación de los ovillos neurofibrilares. Tomado de Ashrafian *et al.*, 2021.

Por otra parte, se ha observado cómo los acúmulos de la proteína tau se propagan a través de las neuronas por un mecanismo aún no estudiado en profundidad. Se ha constatado que las proteínas tau aparecen en primer lugar en la región transentorrinal y proliferan, extendiéndose de forma bien definida hacia la región límbica y finalmente hacia las áreas neocorticales. Además, existe una fuerte correlación entre la propagación de la proteína con la progresión en los síntomas cognitivos y clínicos (Kametani & Hasegawa, 2018).

Asimismo, la APP puede desencadenar la propagación de la proteína tau, actuando como un receptor de fibrillas anormales y favoreciendo su agregación en el interior de las neuronas (Kametani & Hasegawa, 2018).

Las investigaciones en la actualidad apuntan a que la progresión de la EA se debe fundamentalmente a la patología de tau, más que a la acumulación del péptido A β . Además, aún no se ha llegado a descubrir la implicación directa del péptido A β en el acúmulo de tau (Kametani & Hasegawa, 2018).

6.4.1. Tratamiento antitau

Una de las estrategias que se está llevando a cabo para combatir el depósito de la proteína tau es la inhibición de las quinasas responsables de su hiperfosforilación. Por ejemplo, el litio ha sido uno de los compuestos más estudiados de cara a inhibir el enzima GSK-3 β . Sin embargo, ha fracasado en los ensayos clínicos junto con el valproato sódico debido a resultados inapropiados (Barage & Sonawane, 2015; Ashrafian *et al.*, 2021).

Asimismo, también se están estudiando inhibidores de Cdk5 como el flavopiridol o la olomoncina de purina. Una consideración a tener en cuenta son los posibles efectos secundarios que pueden llegar a causar estos fármacos, ya que las quinasas están involucradas en múltiples vías de señalización (Barage & Sonawane, 2015).

Actualmente también se están investigando terapias con el objetivo de mantener la estabilidad de los microtúbulos, como es el caso de la nicotinamida o el vorinostat. La inhibición de la producción de tau y las terapias dirigidas al aclaramiento de la proteína son líneas de investigación en desarrollo. En la actualidad, el único fármaco en estudio de fase 3 para el tratamiento de la EA es el LMTX, un inhibidor de la agregación de tau (Ju & Tam, 2021).

Finalmente, otro enfoque para promover la desfosforilación de tau es mediante la regulación de las fosfatasas (PP2A, PP2B, PP2C) (Barage & Sonawane, 2015).

El descubrimiento de la proteína tau como principal factor causante de la progresión de la EA podría explicar los numerosos fracasos de los ensayos de fármacos dirigidos al péptido A β . Por ello, la interrupción del metabolismo de tau de cara al desarrollo de nuevos fármacos para la EA podría conducir hacia resultados esperanzadores (Kametani & Hasegawa, 2018).

6.5. Hipótesis neuroinflamatoria

Esta hipótesis se apoya en la idea del proceso neuroinflamatorio como el principal agente causante de la patología en la EA. Ante un traumatismo, toxina o infección, se produce una respuesta inflamatoria en el SNC que desencadena la liberación de citoquinas proinflamatorias causando alteraciones en la sinapsis y muerte neuronal (Leng & Edison, 2021). Asimismo, se induce una activación microglial a través de varios mecanismos (*Figura 19*). En primer lugar, el fenotipo M1 es capaz de responder al lipopolisacárido (LPS) y al interferón γ (INF- γ), conduciendo a la liberación de las interleucinas IL-1 β , IL-12 y al factor de necrosis tumoral (TNF- α), es decir, produce una respuesta proinflamatoria. En cambio, el fenotipo M2 responde ante las IL-4 y IL-13 generando una respuesta antiinflamatoria (Calsolaro & Edison, 2016).

La neurodegeneración inducida por la respuesta inflamatoria también puede ser causada debido a la obesidad, la resistencia a la insulina o debido al aumento de los anticuerpos plasmáticos que se generan contra las bacterias en la enfermedad periodontal (Calsolaro & Edison, 2016).

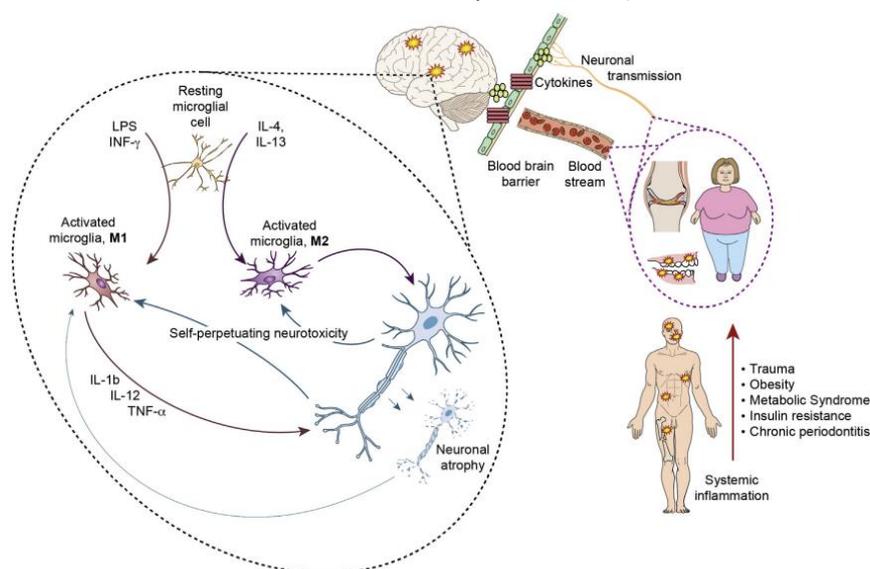


Figura 19: Esquema de los diferentes mecanismos implicados en la activación microglial en la EA. Tomado de Calsolaro & Edison, 2016.

6.5.1. Tratamiento antiinflamatorio

El estudio del papel de la microglía en la EA ha fomentado la aparición de diferentes estrategias terapéuticas, por ejemplo, adaptando los cambios fenotípicos de la microglía favoreciendo a las propiedades antiinflamatorias. Asimismo, también se están llevando a cabo terapias enfocadas en suprimir las propiedades proinflamatorias, mediante los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Estos fármacos demostraron ciertos efectos protectores en pacientes con EA, llegando incluso a reducir el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, su eficacia aún no está del todo clara (Calsolaro & Edison, 2016; Leng & Edison, 2021).

Otro fármaco de interés que se encuentra en estudio es la minociclina, un antibiótico derivado de la tetraciclina que posee efectos antiinflamatorios y antiapoptóticos. Estudios en ratones han demostrado que la minociclina es capaz de reducir la activación de la caspasa-3 y los niveles de β -secretasa, previniendo por tanto la acumulación del A β . Finalmente, ensayos preclínicos también han demostrado que un anticuerpo anti-TNF podría llegar a moderar la patología amiloide y la tau (Calsolaro & Edison, 2016; Leng & Edison, 2021).

Por todo ello, las investigaciones actuales apuntan a que la neuroinflamación juega un papel fundamental en la progresión de la EA. Sin embargo, los fármacos de cara a combatirla aún se encuentran en fase de desarrollo y su eficacia precisa de más ensayos clínicos, aun así, podría llegar a convertirse en una estrategia muy prometedora (Leng & Edison, 2021).

7. CONCLUSIONES

Se exponen a continuación las conclusiones obtenidas tras la realización de esta revisión bibliográfica:

1. La teoría predominante para explicar la enfermedad de Alzheimer es la “hipótesis de la cascada amiloide” que propone al péptido A β como factor desencadenante de la enfermedad. La principal vía de investigación de tratamientos asociados consiste en la inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales.
2. La “hipótesis tau” propone a los ovillos neurofibrilares formados por la proteína tau hiperfosforilada como causantes de la enfermedad. Las terapias farmacológicas dirigidas a inhibir las quinasas que producen la hiperfosforilación, así como las dirigidas a mantener la estabilidad de los microtúbulos son el principal objetivo de esta hipótesis.
3. El estudio de la “hipótesis colinérgica” ha permitido desarrollar fármacos inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa que muestran cierta eficacia en las fases moderada y grave de la enfermedad de Alzheimer.
4. El neurotransmisor glutamato se encuentra alterado en la enfermedad de Alzheimer, convirtiéndose por tanto en otra diana terapéutica.
5. La neuroinflamación juega un papel fundamental en la patología de la EA, y actualmente se están desarrollando terapias para fomentar la actividad antiinflamatoria de la microglía y suprimir la proinflamatoria.
6. Aducanumab, Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina y Memantina son los únicos fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Ninguno de ellos presenta una eficacia del 100% a la hora de retrasar el avance de la enfermedad ni en la recuperación cognitiva de los pacientes, además de asociarse con numerosos efectos secundarios.
7. La investigación de la neuropatología de la EA es imprescindible para llegar a conocer el origen, las causas de la enfermedad y posibles dianas terapéuticas con el objetivo de desarrollar fármacos eficaces que logren en un futuro acabar con esta grave enfermedad que afecta a millones de personas en el mundo.



8. BIBLIOGRAFÍA

- Ashrafian, H., Zadeh, E. H., & Khan, R. H. (2021). Review on Alzheimer's disease: Inhibition of amyloid beta and tau tangle formation. *International Journal of Biological Macromolecules*, *167*, 382-394. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.192>
- Barage, S. H., & Sonawane, K. D. (2015). Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*, *52*, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.06.008>
- Brejijeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, *25*(24), 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- Briggs, R., Kennelly, S. P., & O'Neill, D. (2016). Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical Medicine*, *16*(3), 247-253. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-3-247>
- Calsolaro, V., & Edison, P. (2016). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimer's & Dementia*, *12*(6), 719-732. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.010>
- Carmona-Iragui, M., Videla, L., Lleó, A., & Fortea, J. (2019). Down syndrome, Alzheimer disease, and cerebral amyloid angiopathy: The complex triangle of brain amyloidosis. *Developmental Neurobiology*, *79*(7), 716-737. <https://doi.org/10.1002/dneu.22709>
- Del Valle, E., Navarro, A., Martínez-Pinilla, E., Torices, S., & Tolivia, J. (2016). Apo J and Apo D: Complementary or Antagonistic Roles in Alzheimer's Disease?. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *53*(2), 639-650. <https://doi.org/10.3233/JAD-160032>
- Eratne, D., Loi, S. M., Farrand, S., Kelso, W., Velakoulis, D., & Looi, J. C. (2018). Alzheimer's disease: Clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australasian Psychiatry*, *26*(4), 347-357. <https://doi.org/10.1177/1039856218762308>
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P. R., Rimmer, E., & Sczufca, M. (2005). *Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study*. *366*, 6.
- Frost, G. R., & Li, Y.-M. (2017). The role of astrocytes in amyloid production and Alzheimer's disease. *Open Biology*, *7*(12), 170228. <https://doi.org/10.1098/rsob.170228>
- Gao, Y., Tan, L., Yu, J.-T., & Tan, L. (2018). Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Current Alzheimer Research*, *15*(3), 283-300. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170417111859>



García, S., & Ortiz, A. D. J. V. (2008). Alois Alzheimer: A physician of all the times. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 13(1), 1-2.

Hempel, H., Mesulam, M.-M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Cavedo, E., Snyder, P. J., & Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(7), 1917-1933. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>

Hempel, H., Mesulam, M.-M., Cuello, A. C., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Farlow, M. R., Snyder, P. J., Giacobini, E., & Khachaturian, Z. S. (2018). REVISITING THE CHOLINERGIC HYPOTHESIS IN ALZHEIMER'S DISEASE: EMERGING EVIDENCE FROM TRANSLATIONAL AND CLINICAL RESEARCH. *The Journal Of Prevention of Alzheimer's Disease*, 1-14. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.43>

Ju, Y., & Tam, K. Y. (2021). Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 17(3), 543-549. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.320970>

Kabir, Md. T., Uddin, Md. S., Setu, J. R., Ashraf, G. M., Bin-Jumah, M. N., & Abdel-Daim, M. M. (2020). Exploring the Role of PSEN Mutations in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Neurotoxicity Research*, 38(4), 833-849. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00232-x>

Kametani, F., & Hasegawa, M. (2018). Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 25. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00025>

Konietzko, U. (2012). AICD Nuclear Signaling and Its Possible Contribution to Alzheimers Disease. *Current Alzheimer Research*, 9(2), 200-216. <https://doi.org/10.2174/156720512799361673>

Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25(1), 59-70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>

Leng, F., & Edison, P. (2021). Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here? *Nature Reviews Neurology*, 17(3), 157-172. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y>

Lozupone, M., Solfrizzi, V., D'Urso, F., Di Gioia, I., Sardone, R., Dibello, V., Stallone, R., Liguori, A., Ciritella, C., Daniele, A., Bellomo, A., Seripa, D., & Panza, F. (2020). Anti-amyloid- β protein agents for the treatment of Alzheimer's disease: An update on emerging drugs. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 25(3), 319-335. <https://doi.org/10.1080/14728214.2020.1808621>



- Nalivaeva, N., Zhuravin, I., & Turner, A. (2020). Neprilysin expression and functions in development, ageing and disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, *192*, 111363. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111363>
- Scheltens, P., Strooper, B. D., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & Flier, W. M. van der. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, *397*(10284), 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- Scheyer, O., Rahman, A., Hristov, H., Berkowitz, C., Isaacson, R. S., Brinton, R. D., & Mosconi, L. (2018). Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, *5*(4), 225-230. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.34>
- Shampo, M. A., Kyle, R. A., & Steensma, D. P. (2013). Alois Alzheimer—Alzheimer Disease. *Mayo Clinic Proceedings*, *88*(12), e155. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.031>
- Small, D. H., & Cappai, R. (2006). Alois Alzheimer and Alzheimer's disease: A centennial perspective. *Journal of Neurochemistry*, *99*(3), 708-710. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04212.x>
- Soria Lopez, J. A., González, H. M., & Léger, G. C. (2019). Alzheimer's disease. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 167, pp. 231-255). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>
- Tcw, J., & Goate, A. M. (2017). Genetics of β -Amyloid Precursor Protein in Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *7*(6), a024539. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024539>
- Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, *14*, 5541-5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
- Wang, R., & Reddy, P. H. (2017). Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, *57*(4), 1041-1048. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>
- Wolfe, M. S. (2019). Structure and Function of the γ -Secretase Complex. *Biochemistry*, *58*(27), 2953-2966. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.9b00401>
- Yu, T.-W., Lane, H.-Y., & Lin, C.-H. (2021). Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(15), 8208. <https://doi.org/10.3390/ijms22158208>



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Zhang, R., Xu, X., Yu, H., Xu, X., Wang, M., & Le, W. (2022). Factors Influencing Alzheimer's Disease Risk: Whether and How They are Related to the APOE Genotype. *Neuroscience Bulletin*. <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00814-5>

Zhang, X.-X., Tian, Y., Wang, Z.-T., Ma, Y.-H., Tan, L., & Yu, J.-T. (2021). The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 1-9. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>

Zilka, N., & Novak, M. (2006). The tangled story of Alois Alzheimer. *Bratislavske lekarske listy*, 107(9-10), 343–345.

<https://www.ceafa.es/es>

Imagen de la portada extraída de: <https://fineartamerica.com/featured/9-alzheimers-disease-brain-tissue-cnrsience-photo-library.html>