

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Patogenia de la Enfermedad de Alzheimer: hacia un cambio de paradigma.

Autor:

Nagore Marín Yustes

Director/a:

Imanol Iriondo Etxenagusia

© 2022, Nagore Marin Yustes

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. DEFINICIÓN. RESEÑA HISTORICA Y EPIDEMIOLOGÍA	1
1.2.	CLASIFICACIÓN	3
1.3.	ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	3
1.4.	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: CONTEXTO ACTUAL	3
2.	OBJETIVOS	5
3.	MATERIALES Y METODO	5
3.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	5
3.2.	BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	5
3.2.1.	Fuentes de datos.....	5
3.2.2.	Estrategia de Búsqueda	6
3.3.	SELECCIÓN DE ESTUDIOS	8
4.	DISCUSIÓN	9
4.1.	ETIOLOGÍA Y FISIOPATOGENIA. VÍAS NEURODEGENERATIVAS	9
4.1.1.	Procesamiento el péptido β amiloide	9
4.1.2.	Taupatía.....	13
4.1.3.	Sistema inmune y neuroinflamación.....	14
4.1.4.	Teoría colinérgica	15
4.1.5.	Hipótesis glutamatérgica.....	15
4.1.6.	La barrera hematoencefálica	16
4.1.7.	Metabolismo de la insulina y diabetes mellitus tipo 2.....	17
4.1.8.	Metabolismo energético y estrés oxidativo.....	18
4.1.9.	Papel de los neurotóxicos.....	19
4.1.10.	Agentes patógenos y microbiota intestinal.....	20
4.2.	EPIGENÉTICA.	22
4.3.	DIAGNÓSTICO	25
4.3.1.	Biomarcadores y pruebas de imagen	26
4.4.	TRATAMIENTO	29
4.4.1.	Terapia colinérgica y glutamatérgica.....	30
4.4.2.	Terapias dirigidas a las secretasas	31
4.4.3.	Terapias dirigidas a la agregación de $A\beta$	33
4.4.4.	Terapias dirigidas a deposición y fosforilación de la proteína tau	34
4.4.5.	Terapia antiinflamatoria	34
4.4.6.	Inmunoterapia.....	35
4.4.6.1.	Inmunoterapia pasiva anti $A\beta$	36
4.4.6.2.	Inmunoterapia activa anti $A\beta$	40
4.4.6.3.	Inmunoterapia pasiva anti tau	41
4.4.6.4.	Inmunoterapia activa anti tau	42
4.4.7.	Otros tratamientos.....	42
5.	CONCLUSIONES	43
6.	BLIBIOGRAFÍA	45

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. DEFINICIÓN. RESEÑA HISTORICA Y EPIDEMIOLOGÍA

El termino demencia del latín “*demens, dementatus*” sin mente, está actualmente definido por la OMS como “Síndrome de naturaleza crónica o progresiva caracterizado por el deterioro de la función cognitiva (es decir, la capacidad para procesar el pensamiento) más allá de lo atribuible al envejecimiento normal. Afecta a la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el sentido de la realidad (1).

El descubrimiento de la Enfermedad de Alzheimer (EA) se le atribuye a Alois Alzheimer, un neurólogo alemán que estudiaba a una mujer de 51 años llamada Augusta Deter quien sufría pérdidas de memoria, alteraciones del lenguaje, desorientación y alucinaciones. Tras su muerte, su autopsia rebeló placas y ovillos en la corteza cerebral, hallazgo que le indujo a pensar que estos síntomas iban más allá que una típica demencia. Su descubrimiento sirvió como fundamento de multitud de estudios que posteriormente confirmarían la presencia de placas β amiloide ($A\beta$) en estos pacientes (2).

La EA es una enfermedad neurodegenerativa multifactorial provocada por un mal procesamiento y polimerización de proteínas solubles. Cuando estas proteínas neuronales adquieren alteraciones conformacionales se forman agregados que inducen cambios en la función neuronal normal y desembocan su muerte. Otras enfermedades neurodegenerativas asociadas a conformaciones proteicas anormales son la enfermedad del Parkinson, la enfermedad de Creutzfeldt-Jako o la enfermedad de Huntington (3).

La EA causa un déficit cognitivo irreversible que incluye pérdida de memoria y disfunción ejecutiva, trastorno de la personalidad y alteraciones del lenguaje. Los sistemas sensoriales, incluido el visual, se ven afectados en las etapas avanzadas de la enfermedad. Por todo ello, las complicaciones de la EA causan un deterioro físico significativo, con su consiguiente disminución de la calidad de vida y terminan provocando un descenso de la esperanza de vida de estos pacientes (4).

La EA se ha convertido en un problema creciente en los países con una alta esperanza de vida, tanto en el ámbito epidemiológico, económico y social (5). Actualmente, constituye la causa más común de demencia, y una de las principales causas de morbi-mortalidad en la población anciana (6).

Globalmente, se estima que 47 millones de personas en su mayoría mayores de 60 años padecen demencia. Cabe destacar la existencia de un importante infradiagnóstico de estos pacientes, por lo que con la tendencia actual hacia la detección de la enfermedad en estadios preclínicos se espera que estas cifras vayan en aumento (5). En 2011 en EEUU se estimaba que 4.5 millones de personas mayores de 65 años sufrían clínica compatible con demencia; entre los cuales 0.7 millones de personas con edades comprendidas entre 67-74 años, 2.3 millones entre 75-84 años y 1.8 millones de más de 85 años (7). Se pronostica que en el año 2050 esta cifra aumente hasta más de 130 millones de personas afectadas de demencia a nivel global, debiéndose en gran medida al envejecimiento de la población y a la ausencia de tratamientos que modifiquen el curso de la enfermedad en la actualidad (8).

La incidencia de la enfermedad varía entre los diferentes estudios, en general, se duplica cada 10 años a partir de los 60 años, sin observarse apenas diferencia entre ambos sexos. Aunque basándonos en cifras absolutas, existen un mayor número de mujeres afectadas, lo cual podría explicarse por la mayor esperanza de vida de las mismas (9). La evidencia actual no sugiere diferencias en la incidencia de la EA en cuanto a las distintas zonas geográficas (3).

La epidemiología de la EA está en continua transformación debido a la reciente disponibilidad de nuevas tecnologías para el diagnóstico precoz, in vivo y de forma no agresiva de la enfermedad; mediante el uso de distintos biomarcadores que traducen la presencia de los cambios fisiopatogénicos de la enfermedad (7).

1.2. CLASIFICACIÓN

La demencia tipo Alzheimer se puede clasificar atendiendo a la edad de aparición en presenil o de inicio temprano (EOAD), la cual aparece generalmente antes de los 65 años (representa del 2-10% de los casos) y senil o de inicio tardío (LOAD), de aparición después de los 65 años. Esta última es la forma predominante, esporádica, multifactorial y poligénica (10,11). Por otro lado, menos del 1% de los casos corresponden a formas autosómicas dominantes de la enfermedad (ADAD) (9).

1.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características histopatológicas de la enfermedad, descritas hace más de 100 años, son agregados extracelulares de proteína A β formando placas amiloideas y ovillos neurofibrilares intracelulares de proteína tau hiperfosforilada (NFT) (8). Ambos elementos se consideran los principales intervinientes en la patogénesis y la progresión de la enfermedad (9). Las placas amiloideas, se localizan inicialmente en las regiones basal, temporal y neo córtex orbitofrontal y posteriormente, progresan hacia el resto del neocórtex, hipocampo, amígdala, diencefalo y glía basal. En los casos más graves, hacia mesencéfalo, tronco cerebral y corteza cerebelosa (2). Los depósitos de amiloide también puede afectar a los vasos sanguíneos cerebrales, conocido como angiopatía amiloide cerebral, pudiendo causar hemorragias, ACV e inflamación (8). Por el contrario, los sitios primarios de la patología tau se encuentran dentro de la corteza transentorrinal y entorrinal, se propagan al hipocampo, la corteza temporal y en última instancia, en otras áreas de la corteza cerebral, alcanzando de manera eventual la región de la corteza de asociación visual y la corteza visual primaria (4).

1.4. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: CONTEXTO ACTUAL

El campo de investigación hacia la comprensión de la patogenia de la EA es inmenso. Dada su importancia y su impacto social, es de vital importancia abordar campos como el mecanismo patogénico de la EA, su diagnóstico, así como el diseño de terapias eficaces (2).

La hipótesis amiloide, propuesta en la década de 1990, que afirma que la disfunción en la vía de $A\beta$ es el evento fisiopatológico iniciador (8,12), se ha convertido en el modelo dominante de la patogénesis de la EA (9,10). Sin embargo, esta teoría es controvertida y cuestionada en gran medida debido al fracaso de varias líneas terapéuticas (13) y a la evidente complejidad y multicausalidad de la demencia (14).

Se han producido avances importantes en el desarrollo de biomarcadores diagnósticos para la EA en las dos últimas décadas lo que permite el diagnóstico y el inicio de terapias modificadoras de la enfermedad en etapas presintomáticas (6). En la actualidad, los biomarcadores mejor desarrollados son los analitos del LCR de $A\beta$ y tau, las imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética (RM) (9).

Son pocos los medicamentos aprobados hasta la fecha para tratar la EA, entre ellos se incluyen los inhibidores de la colinesterasa y los antagonistas del receptor NMDA (donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina). Todos ellos dirigidos a regular la actividad del glutamato y la acetilcolina en un intento de mitigar los síntomas cognitivos. Sin embargo, su eficacia es limitada (15). Por ello, para desarrollar terapias efectivas que puedan ralentizar los síntomas de la EA y detener la progresión de la enfermedad, debemos comprender las alteraciones moleculares que inician la cascada de eventos que conducen a la disfunción neuronal en la EA (11). Como resultado, se están investigando nuevos tratamientos y se están diseñando terapias para atacar o interferir en la cascada amiloide, la producción y el procesamiento de $A\beta$ y tau o centrarse en agentes neuroprotectores (15).

Según la hipótesis amiloide, la eliminación de las placas de $A\beta$ debería detener la progresión de la enfermedad, lo que ha estimulado el desarrollo de agentes terapéuticos anti- $A\beta$ en las últimas tres décadas en un intento de reducir la producción, prevenir la agregación y destruir los depósitos (8). Los agentes antiamiloides que han demostrado una reducción de los niveles de péptido $A\beta$ en ensayos clínicos de última instancia incluyen los anticuerpos antiamiloides aducanumab, lecanemab, donanemab, gantenerumab y ALZ-801/tramiprosato. Sin embargo, los estudios no han demostrado beneficio clínico hasta la fecha (16).

2. OBJETIVOS

- Revisar la evidencia sobre la hipótesis amiloide como mecanismo patogénico principal de la Enfermedad de Alzheimer y los datos que la cuestionan.
- Analizar el papel de las terapias anti-amiloide y su fracaso para modificar de manera significativa el curso clínico de la Enfermedad de Alzheimer planteando nuevas hipótesis patogénicas alternativas.

3. MATERIALES Y METODO

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente Trabajo de Fin de grado se trata de una revisión sistemática de la literatura médica para actualizar el conocimiento expuesto hasta la fecha sobre la Enfermedad de Alzheimer; su fisiopatología y las diferentes alternativas terapéuticas, con el fin de cuestionar las múltiples teorías existentes acerca de su etiología y su posible abordaje.

Para ello, se llevó a cabo una búsqueda y análisis bibliográfico de artículos en bases de datos online y revistas científicas.

3.2. BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

3.2.1. Fuentes de datos

La búsqueda, realizada el día 16 de enero del 2022, se ha basado en la literatura disponible en el motor de búsqueda PubMed, que permite consultar artículos originales de la base de datos MEDLINE y varias revistas científicas con información relevante para el objetivo del estudio.

Del mismo modo, también se ha recurrido a la base de datos UpToDate y a las revistas científicas The New England Journal of Medicine y The Lancet Neurology.

3.2.2. Estrategia de Búsqueda

Los artículos que se han seleccionado atienden a 3 estrategias de búsqueda diferentes.

En primer lugar, se han utilizado dos “términos mesh” en el motor de búsqueda PubMed:

- *Alzheimer disease*: Término principal de búsqueda el cual define como “A degenerative disease of the brain characterized by the insidious onset of dementia. Impairment of memory, judgment, attention span, and problem solving skills are followed by severe apraxias and a global loss of cognitive abilities. The condition primarily occurs after age 60, and is marked pathologically by severe cortical atrophy and the triad of senile plaques; neurofibrillary and tangles; and neuropil threads.”

Se incluyeron los términos categorizados por debajo de la jerarquía Mesh. Así mismo, se han marcado como subheadings “epidemyology”, “etyology” y physiopatology” subtemas que hacen referencia a aspectos principales de la EA, sobre los cuales se pretende profundizar en la revisión.

- *Amyloid beta-peptides*: “Amyloid beta protein” termino que mesh redirige al concepto “Amyloid beta-peptides”. Este término viene definido como “Peptides generated from amyloid beta-peptides precursor. An amyloid fibrillar form of these peptides is the major component of amyloid plaques found in individuals with Alzheimer's disease and in aged individuals with trisomy 21 (down sindrome). The peptide is found predominantly in the nervous system, but there have been reports of its presence in non-neural tissue”.

Finalmente, el algoritmo de búsqueda bibliográfica resultante es el siguiente:

```
((("alzheimer disease/epidemiology"[MeSH Terms] OR "alzheimer disease/etiology"[MeSH Terms] OR "alzheimer disease/physiopathology"[MeSH Terms]) AND "Amyloid beta-Peptides"[MeSH Terms]) AND ((y_10[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (review[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]) AND (alladult[Filter]))
```

A continuación, en el buscador de PubMed se han introducido las palabras clave “Anti amyloid beta” y “Aducanumab”, generándose los siguientes algoritmos:

("aducanumab"[Supplementary Concept] OR "aducanumab"[All Fields]) AND ((y_10[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (review[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))

("anti"[All Fields] AND ("amyloid beta peptides"[MeSH Terms] OR ("amyloid"[All Fields] AND "beta peptides"[All Fields]) OR "amyloid beta peptides"[All Fields] OR ("amyloid"[All Fields] AND "beta"[All Fields]) OR "amyloid beta"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (review[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]) AND (alladult[Filter]))

En cuanto a los artículos obtenidos de la base de datos UpToDate y de las revistas científicas se introduce en el buscador las palabras clave “Alzheimer Disease”, “Anti amyloid beta” y “Aducanumab”.

Se ha realizado una búsqueda individual del término “Aducanumab” ya que es otro de los temas clave abordados en la presente revisión. De la misma manera, se amplió la búsqueda de los temas Diabetes Mellitus e infecciones por carecer de suficiente información en las estrategias anteriormente descritas.

Todos los manuscritos analizados son revisiones, versan sobre humanos y población adulta mayor de 19 años. Se restringe la búsqueda al periodo comprendido entre los años 2012 y 2022 al entender que las evidencias previas se incluyen en los trabajos disponibles. Los idiomas seleccionados para una correcta comprensión han sido el inglés y el español, aunque la totalidad de la literatura era en inglés.

Para que no supusiera un obstáculo el acceso a la información se han seleccionado solo aquellos artículos a texto completo.

La metodología que se ha empleado para citar y confeccionar las referencias bibliográficas en la presente revisión sistemática han sido las normas Vancouver.

3.3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los artículos seleccionados para ser incluidos en esta revisión se han obtenido tras el proceso de búsqueda mencionado anteriormente.

El número total de artículos resultantes tras la búsqueda fue de 53, se procedió a una exhaustiva lectura de los títulos y resúmenes de estos, resultando finalmente en una selección de 28 estudios que contienen la información más útil para los objetivos de la revisión. Fueron excluidos un total de 25 artículos por abordar aspectos de la Enfermedad de Alzheimer no relacionados con el objetivo de la presente revisión.

Por último, junto con los artículos de UpToDate, las revistas y la búsqueda ampliada de los temas de DM e infecciones, se analizaron un total de 36 artículos que cumplían las características necesarias para responder a los objetivos de la revisión planteados, tal y como se observa en el diagrama de flujo de la **figura 1**.

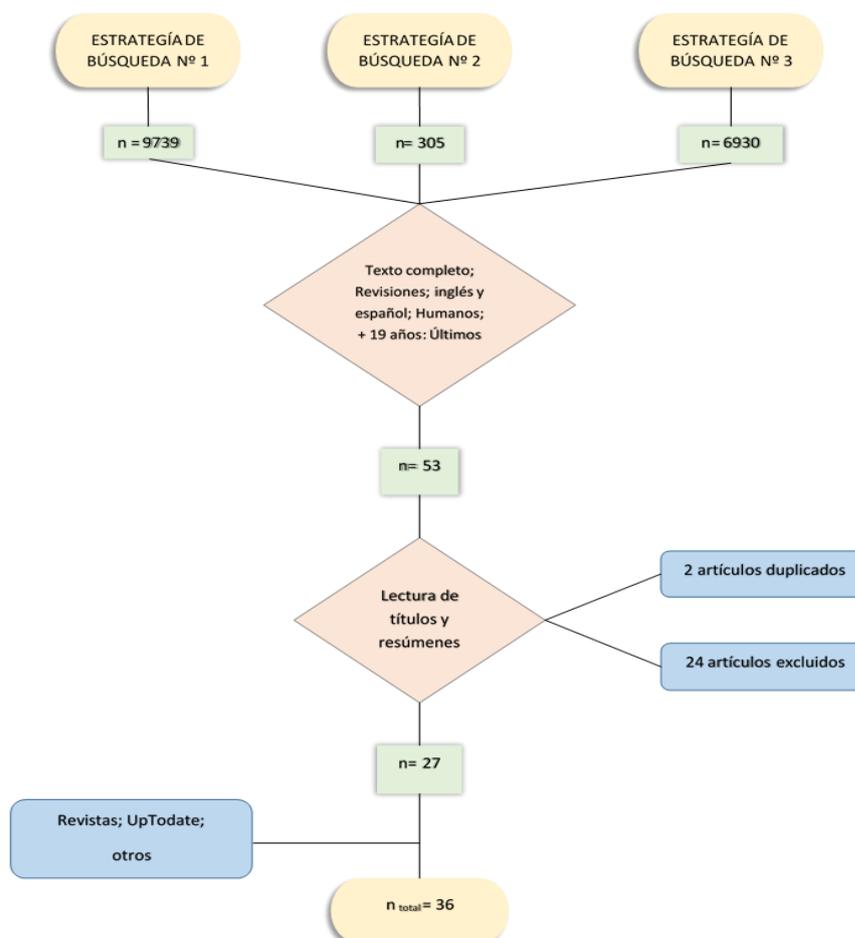


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos.

4. DISCUSIÓN

4.1. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOGENIA. VÍAS NEURODEGENERATIVAS

Los últimos 30 años de investigación sobre la EA apuntan a una aparente relación causal entre la acumulación de proteínas A β y tau en placas amiloideas y ovillos neurofibrilares en la fisiopatogenia de la enfermedad. Sin embargo, los estudios patológicos y observacionales proponen un origen complejo y multifactorial de la demencia, de manera que la investigación se está alejando cada vez más de la simple suposición de causalidad lineal como propone la hipótesis del amiloide (14). Las vías moleculares potenciales en la EA incluyen daño neuronal debido a la acumulación de A β y NFT, neuroinflamación, disfunción sináptica, daño mitocondrial y estrés oxidativo entre otros (17).

4.1.1. Procesamiento el péptido β amiloide

El A β es un péptido de unos 39-43 aminoácidos de longitud y un tamaño de 4-6 kDa (8) que está presente de manera fisiológica en las neuronas y otro tipo de células a lo largo de la vida de un individuo (3). Este péptido es producto del metabolismo de la proteína precursora del amiloide (PPA), una glicoproteína transmembrana de tipo I compuesta a su vez entre 695-770 aminoácidos de 120 kDa (2,4,10), con un extremo amino terminal extracelular y un segmento carboxilo terminal intracelular. La PPA se expresa en multitud de células y tejidos del organismo, como por ejemplo las neuronas, microglía, astrocitos, las plaquetas, las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, las glándulas suprarrenales, riñón, corazón, hígado, bazo, páncreas, músculos y leucocitos (17). Tras años de investigación, se cree que esta proteína precursora actúa como un receptor ligado a proteínas G de la membrana celular, involucrado en la plasticidad sináptica (3) aunque aún se desconoce su función exacta en la célula (2).

En la membrana plasmática es donde comienza el procesamiento de la molécula por las diferentes proteasas. La primera en intervenir es la α -secretasa, una metalproteasa que corta la proteína liberando un fragmento extracelular soluble e hidrofóbico (sPPA α), considerado neuroprotector.

El resto de la molécula, el fragmento C- terminal (C83), que ha quedado en el interior es procesado por otra enzima, la γ - secretasa, para su posterior degradación. Esta vía es conocida como vía no amiloidogénica puesto que la acción de la α -secretasa activa la vía de degradación del A β impidiendo que se formen depósitos (4,10).

Sin embargo, en la vía amiloidogénica, parte de la PPA es procesada por otra enzima, la β -secretasa (BACE1), una proteasa aspártica, que provoca la escisión de PPA, liberando así el péptido A β (sAPP β), cuya solubilidad es limitada y forma autoagregados que constituyen la base de las placas seniles, y el fragmento C-terminal (C99) (10). Por lo general, alrededor del 90% de la PPA es procesada por a la vía no amiloidogénica, mientras que el 10% ingresa en la vía amiloidogénica (18).

Por otro lado, la γ - secretasa, un complejo enzimático de 4 proteínas que incluye la presenilina 1 (PSEN1) que constituye el núcleo catalizador del complejo, la presenilina 2 (PSEN2) encargada de la maduración, APH-1 estabilizadora y nicastrina que actúa como receptor, se encarga del aclaramiento de A β o del control de su síntesis (2) (**Figura 2**).

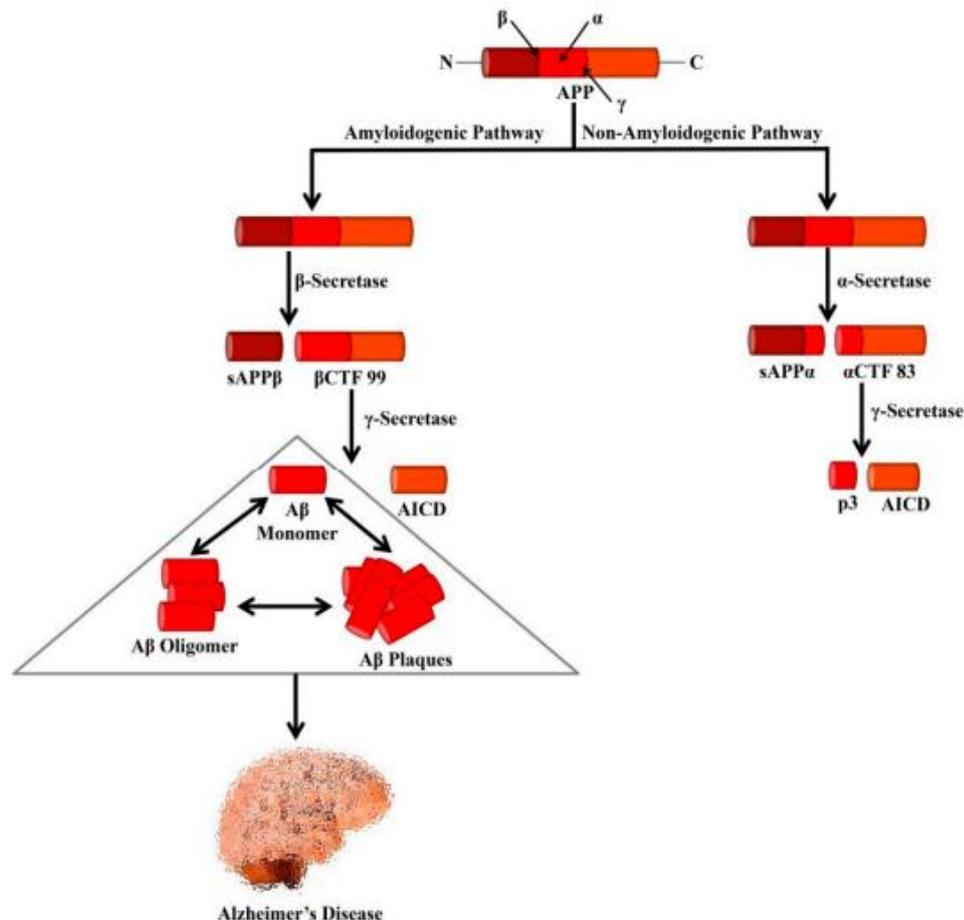


Figura 2. Procesamiento de APP por las secretasas. En la vía amiloidogénica, la APP es escindida por la β-secretasa y γ-secretasa que conducen a la formación de péptidos Aβ y AICD. En la vía no amiloidogénica, APP es escindida por α-secretasa y γ-secretasa que conducen a la génesis de p3 y AICD. APP, proteína precursora de amiloide; sAPPα, APP alfa soluble; sAPPβ, APP beta soluble; αCTF 83, fragmento alfa C-terminal 83; βCTF 99, fragmento Beta C-terminal 99; AICD, dominio intracelular APP. (4)

El Aβ es tóxico para las neuronas, bloquea los canales de calcio, aumenta el estrés oxidativo mitocondrial, disminuye el metabolismo energético y altera el metabolismo de la glucosa al mismo tiempo que ejerce efectos tróficos sobre las células de la glía al liberarse diversas citoquinas inflamatorias como el interferón gamma, factor de necrosis tumoral μ y las interleuquinas 1, 2 y 3 (2). Coexisten varias isoformas de Aβ que contienen una longitud variable de aminoácidos. Así, Aβ₁₋₄₀, la más abundante, menos tóxica y soluble; y la Aβ₁₋₄₂, la menos abundante, más neurotóxica e insoluble, que conduce a la neurodegeneración, inflamación, angiopatía amiloide y

disfunción mitocondrial (11,17). Según la hipótesis de la cascada amiloide propuesta por Harry e Higgins el depósito de A β en el cerebro constituye uno de los eventos iniciadores, pudiendo desencadenar el déficit cognitivo, muerte neuronal, pérdida sináptica, formación de NFT e hiperfosforilación de tau (4). A pesar de la amplia evidencia de la toxicidad de A β , existe una pobre relación entre los síntomas clínicos de la EA y el depósito de placas de A β (11,13).

La agregación de A β_{42} desencadena la formación de protofibrillas, fibrillas y oligómeros, que eventualmente pueden conducir a la formación de placas, que son conocidas como una de las principales características patológicas de la EA (16).

Varios estudios preclínicos y clínicos han demostrado que los oligómeros de A β solubles son las especies de amiloide que inician la neurotoxicidad y la progresión de la EA (19). Son altamente neurotóxicos y consisten en agregados de dos a doce copias de monómeros de A β que pueden llegar hasta la formación de protofibrillas solubles y finalmente placas. La resonancia magnética nuclear ha demostrado que los oligómeros se incorporan a la membrana celular y forman canales permeables al Ca²⁺, esto provocaría una alteración en la homeostasis del calcio lo que induce a la degeneración sináptica, hiperfosforilación de tau, disfunción mitocondrial, resistencia a la insulina y estrés oxidativo (11). Esta hiperactividad acontece previo a la formación de placas de amiloide y está presente en etapas precoces de la enfermedad, incluso antes de la aparición de los síntomas clínicos, lo que respalda el papel causal de los oligómeros en la patogénesis de la EA. Además, se descubrió que afectan a la memoria y el aprendizaje al bloquear la potenciación a largo plazo (LTP) del hipocampo, el primer paso en la formación de la memoria (16).

Estudios con muestras de cerebros de pacientes con oligómeros de A β demuestran que los niveles se correlacionan con el inicio de la progresión de la enfermedad y la gravedad de los síntomas clínicos (13,19).

En general, los fragmentos de A β , tanto las protofibrillas, como las fibrillas y los oligómeros, sufren degradación proteolítica y pueden eliminarse del SNC mediante fagocitosis, endocitosis o macropinocitosis mediadas por la microglía, macrófagos perivasculares y oligodendroglía. Así mismo, la eliminación del péptido por

transporte al líquido cefalorraquídeo (LCR) y a la sangre a través de la barrera hematoencefálica (BHE) se han sugerido también como mecanismos responsables del control de los niveles de A β en el cerebro (10). Durante la progresión de la EA, existe un marcado desequilibrio entre la producción y eliminación de las placas amiloideas, este desequilibrio contribuye también al aumento de los niveles de A β , y por lo tanto a la formación de agregados (17).

4.1.2. Taupatía

Los datos moleculares, genéticos y neuropatológicos indican que la proteína tau participa en la patología de EA, cuyo gen se localiza en el cromosoma 7 (2). Se encuentra en el citoplasma de las neuronas y tiene como función facilitar la polimerización de la tubulina en la célula de manera que se formen los microtúbulos (10). Los microtúbulos junto con los neurofilamentos y los microfilamentos son los 3 constituyentes principales del citoesqueleto de las neuronas. Su función principalmente es estructural, aunque también participan en el transporte axonal de nutrientes y otras sustancias (12). Cuando esta proteína sufre una hiperfosforilación irreversible mediada por las quinasas, glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3B) y quinasa dependiente de ciclina 5 (cdk5) principalmente, liberadas por el péptido A β , se oligomeriza y forma los agregados de ovillos neurofibrilares (NFT) (2,11). Los NFT pueden reducir la función de normal de tau, comprometer la fisiología celular normal e interrumpir la regulación y la dinámica tubular celular, lo que resulta en neurodegeneración (17). Además, se ha demostrado que la tau oligomérica induce la neurodegeneración al disminuir los niveles del complejo mitocondrial respiratorio tipo 1, alterando el transporte mitocondrial, causando estrés oxidativo y una privación de energía (11).

Aunque los ovillos neurofibrilares son estructuras características de la EA, no son exclusivos de esta, pueden aparecer en otras enfermedades neurodegenerativas como en la demencia frontotemporal (2).

Aunque en la hipótesis amiloidea clásica se pensaba que las alteraciones patológicas producidas por tau eran eventos posteriores al acumulo de A β , se ha visto que ambas pueden actuar por vías paralelas (14). La patología tau se asocia con la gravedad y la duración de la EA. Sin embargo, sin la presencia de A β , el depósito de tau cerebral

puede ser ineficaz para inducir los mecanismos degenerativos que pueden causar la enfermedad (5).

4.1.3. Sistema inmune y neuroinflamación

Numerosas publicaciones científicas indican que el proceso neuroinflamatorio crónico en el cerebro contribuye al desarrollo de la fisiopatología de la EA y se ha relacionado directamente con el deterioro de la memoria, el déficit cognitivo y la demencia (10). Los depósitos extracelulares de A β junto con los NFT desencadenan una activación crónica de la microglía y los astrocitos que conducen a una inflamación progresiva y estrés oxidativo lo que se traduce en una infiltración de la microglía alrededor de las placas (2). Las células gliales dirigen las respuestas neuroinmunes innatas mediante la liberación de citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento pro y antiinflamatorios. Una liberación sostenida de estas moléculas sirve para exacerbar la neuroinflamación y la neurodegeneración. Por lo tanto, se cree que las células microgliales son las principales en dirigir la maquinaria inflamatoria en la EA (11). Además, la neuroinflamación y las citoquinas proinflamatorias aumentan la fosforilación de tau y disminuyen los niveles de sinaptofisina, lo que conduce a la inestabilidad del citoesqueleto y por tanto a la muerte neuronal (10).

Por contra, una activación no patológica de la microglía da como resultado la eliminación de A β mediada por los receptores SCARA1, CD36, CD14, $\alpha_6\beta_1$ integrina, CD47 y Toll-like y se ha demostrado que ejerce un efecto positivo en modelos de animales de EA (16,17). En casos severos de EA, los mecanismos implicados en el aclaramiento por fagocitosis de A β se vuelven ineficientes debido a un aumento de las concentraciones de citoquinas que disminuyen la expresión de estos receptores (2). Por lo tanto, es controvertido el papel de la fagocitosis y la inflamación en la EA puesto que en etapas iniciales de la enfermedad una activación del sistema inmunológico y la inducción de la fagocitosis podrían contribuir en el aclaramiento de A β evitando su toxicidad y la formación de placas, pero un estado de inflamación crónica perpetuaría la carga amiloide contribuyendo a la progresión de la EA (10).

4.1.4. Teoría colinérgica

La hipótesis colinérgica es otro enfoque ampliamente estudiado para describir la fisiopatología celular y molecular. Las neuronas colinérgicas desempeñan un papel funcional importante en la conciencia, atención, aprendizaje, memoria y otros procesos cognitivos. Las funciones colinérgicas, incluidas la colina acetiltransferasa, la acetilcolinesterasa y la acetilcolina se dañan por un proceso degenerativo primario en las etapas iniciales de la EA, por lo que se desencadena un déficit en la neurotransmisión (17). La unión de A β con el receptor nicotínico de la acetilcolina acelera la endocitosis del receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) y la alteración de la señalización nicotínica y MAPK, lo que da como resultado un deterioro en la neurotransmisión colinérgica y podría contribuir a la aparición de los déficits cognitivos de la EA. De la misma manera, A β eleva la función de la acetilcolinesterasa cerca de las placas amiloides y NFT, enzima encargada de la degradación de la acetilcolina (18).

4.1.5. Hipótesis glutamatérgica

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro de los mamíferos y está involucrado en la memoria, aprendizaje, cognición y varias funciones ejecutivas (20). En condiciones fisiológicas, está implicado en el adecuado funcionamiento de la sinapsis, las vías neuroprotectoras y la plasticidad sináptica, por lo que una degradación progresiva de las conexiones glutamatérgicas en la EA se correlaciona con la pérdida de las funciones cognitivas y ejecutivas mencionadas anteriormente (21). Los péptidos A β interfieren con los receptores y transportadores glutamatérgicos ácido N-metil-D-aspartato (NMDAR) y α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico (AMPA), provocando una hiperexcitabilidad neuronal, dishomeostasis del glutamato, excitotoxicidad y plasticidad anormal (18).

En etapas avanzadas de la enfermedad, se observa una disminución de la actividad glutamatérgica medible por espectroscopia de resonancia magnética de protones (^1HMR) (20), que podría explicarse por la pérdida de función sináptica y la muerte neuronal que forma parte de la propia evolución natural de la EA. Así mismo, los oligómeros de A β solubles impiden la eliminación del glutamato de la hendidura

sináptica por lo que aumenta su concentración, activando y desensibilizando los receptores NMDAR, lo que facilita la depresión sináptica (18,21). La neurotransmisión glutamatérgica fisiológica produce una elevación del calcio citosólico que media en fenómenos de plasticidad sináptica. Sin embargo, un aumento sostenido de estos niveles de calcio da como resultado una hiperactividad de los receptores NMDAR asociándose una despolarización excesiva de la membrana postsináptica y una sobrecarga cálcica en las mitocondrias, con la consiguiente activación del óxido nítrico (NO), la generación de radicales libres, el aumento del estrés oxidativo y la hiperfosforilación de tau, lo que resulta en la neurodegeneración y la muerte celular (20).

En general, los sistemas colinérgico y glutamatérgico interactúan durante la alteración de la neurotransmisión. Esta hipótesis ha servido como base para multitud de estrategias terapéuticas y diversos enfoques para el desarrollo de fármacos, pero no proporciona una explicación para establecer un factor causal definitivo para la fisiopatología multifacética de la EA (12).

4.1.6. La barrera hematoencefálica

La patología de la barrera hematoencefálica (BHE) es un objetivo novedoso de investigación de la EA. Está formada por una monocapa de células endoteliales altamente especializadas que separa la sangre circulante de parénquima cerebral, mediando en la entrada y salida de varias sustancias, incluidos metabolitos, toxinas y mediadores inflamatorios (10). La disfunción de la BHE puede conducir a una disminución de la eliminación de A β del cerebro o a un aumento de los receptores de entrada de A β (11). Además, los estados de neuroinflamación podrían ser responsables de un aumento de la permeabilidad de la BHE, lo que provoca la entrada de células inmunitarias en el cerebro causando edema y daño neuronal. Se han detectado proteínas plasmáticas como la inmunoglobulina G (IgG), el fibrinógeno y la albumina que normalmente no pueden atravesar la BHE, alrededor de las placas seniles en el cerebro de los pacientes lo que apoya los estados alterados de la permeabilidad (10).

4.1.7. Metabolismo de la insulina y diabetes mellitus tipo 2

Diversos estudios han mostrado que existe una interrelación entre los mecanismos fisiopatológicos implicados en la diabetes tipo 2 y la EA. La diabetes y la demencia comparten varias características que conducen a daño cerebral, las más importantes son la alteración de la sensibilidad a la insulina, la acumulación de A β , la hiperfosforilación de tau, el daño vascular y la inflamación (17). La insulina juega un papel importante en la función cerebral, es necesaria para la plasticidad sináptica, promueve la sinapsis, el crecimiento y reparación de neuritas y la neuroprotección. Además, podría influir en la emoción y los procesos cognitivos superiores, incluida la atención, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lo que sugiere que la reducción de la acción de la insulina y la resistencia a la insulina podrían desempeñar un papel importante en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas. La insulina y el factor de crecimiento similar a insulina I y II (IGF-I, IGF-II) regulan la neurogénesis, la función cerebral, el equilibrio energético y el metabolismo corporal mediante la unión y activación de 2 receptores tirosin quinasa, el receptor de insulina (IR) y el receptor de IGF-1 (IGF-1R), ampliamente distribuidos por el cerebro (22).

La insulina podría influir en el manejo de los agregados de A β ; su acción favorece la acción de la enzima degradadora de insulina (IDE) y disminuye la expresión génica de la enzima β -secretasa, el enzima glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3 β) y el APP, promoviendo la liberación extracelular de A β , la hiperfosforilación de tau y la acumulación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares (12). Por otra parte, los oligómeros de A β parecen tener efectos perjudiciales sobre la señalización de la insulina al inhibir la autofosforilación del receptor y reducir los niveles de IR. Además, las mutaciones en IDE conducen a una disminución del aclaramiento de insulina y A β , con la consiguiente hiperinsulinemia y acumulación de A β (23).

Se ha demostrado que la resistencia a la insulina acelera la producción de A β promoviendo su acumulación y junto al IGF-I regulan la fosforilación de tau a través de la activación del enzima glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3 β), y, por tanto, la formación de fibrillas. Así mismo, las alteraciones en la señalización de la insulina modifican la expresión génica de tau, lo que resulta en la acumulación de tau fosforilada (22).

El estado hiperglucémico podría mediar efectos específicos en la patogénesis de la EA. Los niveles elevados de glucosa afectan al homeostasis neuronal, dañando los canales de K_{ATP} , aumentando los niveles de $A\beta$ y de NADH y $FADH_2$, con la consiguiente generación excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) (17). Por otro lado, el envejecimiento y el metabolismo alterado de glucosa impulsan la producción de un producto final de glicación avanzada (AGE: reacciones incontroladas y no enzimáticas entre los azúcares, lípidos, los grupos amino libres de las proteínas y los ácidos nucleicos) que altera la eliminación de $A\beta_{42}$ y favorecen al glicación de $A\beta$ y tau, por lo que promueve la formación de placas amiloides, ovillos neurofibrilares y la neuroinflamación (23).

A su vez, la diabetes generalmente se asocia con complicaciones macro y microvasculares. La señalización de la insulina está implicada en la regulación de la vasodilatación y la vasoconstricción. En estados de resistencia a la insulina, existe una vasoconstricción provocada por la disminución de la producción de óxido nítrico. La limitación resultante del flujo sanguíneo cerebral determina un aumento del estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno y en consecuencia una respuesta inflamatoria que promueve la liberación de citocinas inflamatorias y el reclutamiento de macrófagos que resulta en la aparición de aterosclerosis, que junto a los demás factores de riesgo cardiovasculares suponen un factor de riesgo para el desarrollo de la EA (10).

4.1.8. Metabolismo energético y estrés oxidativo

Las mitocondrias son un pilar básico en la homeostasis neuronal, proporcionan más del 90% del ATP a las neuronas, que son células con altos requerimientos energéticos. Una amplia evidencia muestra que la disfunción mitocondrial juega un papel importante en el desarrollo de la EA al impulsar la fosforilación de tau y el procesamiento de APP a la producción de $A\beta$, dañando la permeabilidad de la membrana mitocondrial, y liberándose de esta forma el citocromo C que estimula señales apoptóticas. Por otro lado, son la principal fuente de radicales libres tóxicos, resultando en la disfunción mitocondrial, alteración en la neurotransmisión y deterioro del metabolismo energético.

La hipoxia también se asocia con el desarrollo de la demencia. Los estudios muestran que induce la expresión de BACE1 lo que conduce a la formación de A β mediante la modulación del metabolismo de APP. De la misma manera, reduce las enzimas que degradan A β , lo que afecta a su eliminación (11).

Otro de los supuestos efectos tóxicos atribuidos a la acumulación de A β es la formación excesiva de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno al combinarse con metales con actividad redox (Cu²⁺, Fe³⁺ y Zinc²⁺ principalmente), por lo que actúan como complejos prooxidantes y facilitan la agregación de A β y la formación de placas de amiloide (24). La reducción de Cu²⁺ y Fe³⁺ por A β reacciona con O₂ y produce H₂O₂ que desencadena la peroxidación lipídica (HNE) y se inician las señales apoptóticas. La formación de HNE acelera la oligomerización de A β y la agregación de tau. Por otro lado, los superóxidos generados por A β dañan la BHE reduciendo el suministro de sangre al cerebro al reaccionar con el óxido nítrico implicado en la demencia vascular y la EA (18). Otra molécula que contiene hierro que se ha asociado a la EA es el hemo. La homeostasis del hemo disfuncional se vincula con varias alteraciones metabólicas en la EA, incluida la desregulación del metabolismo del hierro, la disminución de los niveles del complejo IV mitocondrial y el aumento de niveles de estrés oxidativo. Además, en un estudio de 2019, se encontró que las personas con EA tenían niveles de hemoglobina y hemoglobina corpuscular media más bajos en relación con los controles sanos, lo que mostró una fuerte asociación entre la anemia y la EA. La deficiencia de hemo también puede causar una disminución en la fosforilación, expresión y función del receptor NMDA en las neuronas, así como la acumulación de A β . Sin embargo, se deben realizar más estudios para comprender el papel del hemo en la fisiopatología de la EA (11).

4.1.9. Papel de los neurotóxicos

Son numerosos los estudios de investigación que han arrojado luz sobre los efectos nocivos de los neurotóxicos, incluidos los metales pesados, insecticidas, pesticidas, contaminantes industriales o comerciales, antimicrobianos y contaminantes del aire en el desarrollo de la EA. Están asociados a una mayor fosforilación de la proteína tau, así como a una elevación de los niveles de A β ₄₂ y un aumento de la expresión de los genes APP, BACE1 y PSEN que están implicados en la producción de péptido

A β . Los neurotóxicos también generan estrés celular, disminuyen la capacidad antioxidante, generan especies reactivas de oxígeno (ROS) y alteran el equilibrio redox con impactos negativos en los sistemas celulares del SNC (18).

4.1.10. Agentes patógenos y microbiota intestinal

Se ha informado de la interacción de varios patógenos con la neurodegeneración y la neuroinflamación en la EA. Entre ellos virus como el *virus del herpes simple tipo 1*, patógenos infecciosos orales, especialmente infecciones periodontales causadas por *Porphyromonas gingivalis* y bacterias que afectan al tracto digestivo y respiratorio, como *Helicobacter pylori* y *Chlamydomphila pneumonia*. (25). Una revisión reciente afirma que las infecciones por herpesvirus inducen la producción de A β , la fosforilación de tau, el estrés oxidativo y la neuroinflamación. Así mismo, se describió que el citomegalovirus (CMV) promueve la demencia y que su interacción con el VIH-1 se asocia a un mayor riesgo de desarrollar EA (26). La inflamación periodontal crónica puede exacerbar la respuesta inflamatoria sistémica del huésped y provocar la secreción de moléculas proinflamatorias, TNF- α e IL- que contribuyen a la neuroinflamación y al aumento de la carga amiloide (27).

La evidencia emergente ha revelado que la infección por el virus SARS-CoV-2 genera secuelas cognitivas y en la actualidad se estudia su posible relación con la demencia. El receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) interactúa con el dominio de unión al receptor del complejo Spike del virus para poder invadir el organismo. Los trastornos derivados pueden ser causados directamente por la infección del SNC o indirectamente, a través de la respuesta inmune del huésped a la infección. El SARS-CoV-2 desencadena la liberación de una tormenta de quimiocinas y citocinas inflamatorias tales como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN- γ), la interleucina 2 (IL-2), la IL-6 y la IL-8 que desencadena una inflamación generalizada, y, en consecuencia, neuroinflamación, característica patogénica de la EA. Lo mismo ocurre con la BHE, las citocinas aumentan la permeabilidad de la BHE a través de la activación y proliferación microglial, creando un microambiente neuroinflamatorio que influye negativamente en la neurotransmisión y causa toxicidad neuronal (28).

Estudios recientes sugieren que las fibrillas amiloides pueden inducir la activación microglial y desencadenar la respuesta del interferón tipo 1 (IFN), que también es un componente crucial en la infección (25). Además, se exploró una mayor expresión de ACE2 en el cerebro de pacientes con EA, lo que puede facilitar la carga viral en el cerebro y por lo tanto intensificar la neuroinflamación. La respuesta inmune y la inflamación intensa en la infección por SARS-CoV-2 pueden acelerar la neurodegeneración en el SNC, lo que implica un alto riesgo de consecuencias neuropatológicas (28). A pesar de que varios estudios han documentado el deterioro cognitivo en pacientes con COVID-19, lo que sugiere que podría desempeñar un papel en el desarrollo de la EA, se deben realizar más estudios para investigar la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y las enfermedades neurodegenerativas (29).

Recientes estudios involucran a la microbiota, presente principalmente en intestino, pero también en la piel, pulmones, cavidad oral, nasal y otras mucosas, como posible factor etiológico de enfermedades neurodegenerativas (27). La microbiota intestinal es de vital importancia para los procesos metabólicos, inmunológicos y cerebrales. En condiciones saludables, mantiene una relación simbiótica con el huésped y ejerce funciones importantes para la nutrición y metabolismo, resistencia a la colonización de agentes patógenos, integridad de la barrera intestinal, producción de neurotransmisores y regulación del sistema inmune (30).

Estudios de pacientes con EA y controles sanos mostraron diferencias significativas con respecto a la composición del microbioma intestinal. Los pacientes con EA tenían un número reducido de *Firmicutes* y *Actinobacteria*, mientras que el número de bacterias pertenecientes a los filos *Proteobacteria* y *Bacteroidetes phyla* aumentó y se vinculó con la gravedad de la EA. Además, las *Enterobacteriaceae* se asociaron con la presencia y progresión de la EA. El número de "bacterias proinflamatorias" como *Gammaproteobacteria*, *Enterobacteriales* y *Enterobacteriaceae* fue aumentando progresivamente desde los controles sanos hasta la etapa de deterioro cognitivo leve y demencia. Estos cambios también se correlacionaron significativamente con biomarcadores de LCR y la gravedad clínica de la EA (26).

Desequilibrios en la microbiota debilitan el epitelio intestinal, inducen alteraciones en la permeabilidad intestinal e inflamación crónica. La inflamación persistente de la mucosa intestinal provoca una respuesta inmunitaria crónica, con secreción de citocinas proinflamatorias que deterioran significativamente la integridad de la BHE e inducen cascadas neuroinflamatorias que permiten la acumulación de A β y tau en el cerebro al igual que impulsa la sobreactivación microglial, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial (26).

Los efectos de la microbiota intestinal están mediados por metabolitos microbianos, tales como monoaminas, ácidos grasos de cadena corta (SCFA), ácido gamma-aminobutírico (GABA), beta metilamino-L-alanina, factor neurotrófico derivado del cerebro, serotonina y dopamina. Además, las endotoxinas bacterianas, entre ellas el lipopolisacárido (LPS), componente de la pared celular externa de las bacterias Gram negativas, puede ser altamente proinflamatorio, pudiendo aumentar la acumulación de A β , inducir la muerte de células nerviosas, deteriorar la plasticidad sináptica e instigar la disfunción cognitiva. Además, bacterias como *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* y *Salmonella entérica* pueden producir fibras amiloides por lo que podrían activar vías de señalización específicas involucradas en la patogénesis de la EA (30). Los amiloides microbianos y cerebrales no comparten las mismas secuencias de aminoácidos, sin embargo, son reconocidos por el mismo sistema receptor y activan citocinas proinflamatorias como IL-17 e IL-22. Tanto las proteínas amiloides como los LPS microbianos son potentes activadores del receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE) y de los receptores tipo Toll (TRL) que perpetúan la inflamación crónica en la EA (26).

4.2. EPIGENÉTICA.

La epigenética estudia las interacciones entre genes, la expresión de estos genes y las vías moleculares que modifican la expresión génica dentro de los fenotipos. Es de vital importancia el estudio de la misma para comprender el impacto que tienen los factores ambientales, los genes paternos, los hábitos nutricionales, las agresiones externas, el estrés y la exposición a tóxicos en el ADN. Sin embargo, la relación entre la epigenética y el EA es relativamente joven.

Existen varios factores de riesgo genéticos asociados con el desarrollo de la EA. La presencia de cambios en APP, PSEN1 Y PSEN2, así como otros factores de riesgo genético, se han atribuido a un mayor riesgo de desarrollar EA (11).

La formulación original de la hipótesis amiloide se basó en parte en el descubrimiento de que el gen APP está en el cromosoma 21. Las personas con Síndrome de Down poseen una trisomía del cromosoma 21, lo que supone una mayor producción y depósito de A β en el cerebro y por consiguiente desarrollan la neuropatología típica de la EA de forma precoz (13). Estos individuos desarrollan características patológicas que se asemejan a la EA de inicio temprano (31).

Se han identificado más de 200 mutaciones que causan la EA de inicio temprano, la mayoría ocurren en el gen APP y dan como resultado un fenotipo biológico caracterizado por una mayor producción de A β , en particular A β ₄₂ (16). Algunas de las mutaciones conducen a niveles elevados de especies amiloides y a la aparición temprana de síntomas de EA sin depósito de placas, lo que respalda papel patogénico central de los oligómeros. Entre ellas se incluyen la mutación de Osaka, Ártica e islandesa (13). Los pacientes con la mutación autosómica recesiva de Osaka portan la variante E693Delta APP, lo que da como resultado una mayor producción de oligómeros de A β y el desarrollo de una demencia temprana con una patología de placa mínima en las imágenes PET de amiloide. La otra mutación bien conocida, la Ártica, causada por la variante APParc/E693G de APP da como resultado una mayor formación de protofibrillas A β y niveles bajos de placa amiloide confirmados por imágenes PET utilizando el compuesto B de Pittsburgh marcado con ¹¹C (16). Por el contrario, la mutación islandesa sin sentido de APP (A673T) da como resultado una disminución en la escisión de APP por la β -secretasa y en menor medida, disminuye la agregación del péptido A β ₄₂, y por lo tanto un menor riesgo de padecer EA (5, 31).

El APP no es el único gen asociado a la EA. El gen de la presenilina (PSEN1/PSEN2) que forma parte de la familia de las γ -secretasas, también muta en ocasiones. Existen alrededor de 180 mutaciones de PSEN1 y 14 de PSEN2 que participan en las formas autosómicas dominantes y familiares de la EA, causando un peor procesamiento de la PPA y favoreciendo la producción de formas más proagregantes del amiloide, es decir, un incremento en la relación A β ₄₂/A β ₄₀

(2,5,11). El tipo de mutación y la relación $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ asociada, predice la edad media de inicio de la demencia como se confirma en el estudio “Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) y un metanálisis (3). Un grupo de trabajo ha enfatizado que este mecanismo representa una pérdida en la función de la presenilina y ha propuesto que el fenotipo de los pacientes con EA se debe fundamentalmente a una pérdida de la función de la presenilina independientemente de los efectos sobre la producción de $A\beta$ (5).

Los modelos de ratones transgénicos que expresan mutaciones en el gen PSEN o en el gen APP, muestran progresivamente el desarrollo de alteraciones de la memoria y placas en el cerebro, lo que refuerza a un más la hipótesis de que la acumulación de $A\beta$ en el cerebro puede desencadenar la EA (4).

El hecho de que mutaciones dentro de estos tres genes diferentes conducen a cambios similares en la proporción de productos $A\beta$ sugieren que hay una vía final común en la patogénesis de la EA (3).

El alelo Apo épsilon (Apo ϵ) del gen localizado en el cromosoma 19 de la apolipoproteína que codifica una proteína involucrada en el metabolismo de las grasas en el organismo y transporte de lípidos en el cerebro, ha sido identificado como el principal factor de riesgo genético para la EA esporádica (11,12,14). APOE es una proteína de 299 aminoácidos (aa) que tiene tres isoformas en humanos que difieren en la afinidad por el receptor: APOE2, APOE3 y APOE4, cuya prevalencia es del 7%, 78% y 15% respectivamente (11,31). Tiene una alta expresión en el cerebro, donde es producido principalmente por los astrocitos y la microglía, y ocasionalmente en las neuronas (3). Los individuos con APOE4, especialmente los homocigóticos, tienen una probabilidad 3 veces mayor de desarrollar EA al presentar una mayor dificultad de aclaramiento del péptido $A\beta$ favoreciendo su agregación en fragmentos más neurotóxicos (5,16). En contraposición, APOE2 disminuye el riesgo de desarrollar la EA (3). Los estudios realizados en células madre pluripotenciales mostraron que APOE aumenta la expresión de APP y esta es más prominente para APOE4, seguida de APOE3 y finalmente APOE2. El alelo APOE4 también se asocia con una mayor acumulación de NFT (11). Por lo tanto, los polimorfismos asociados al gen que codifica la apolipoproteína E (APOE) tienen un efecto importante en la determinación de la edad de aparición de EA (3). El colesterol desempeña un papel

fundamental en el desarrollo y función de las neuronas. La evidencia epidemiológica sugiere que el colesterol elevado es un factor de riesgo para la EA, pudiendo disminuir la capacidad cognitiva a una mayor velocidad en sujetos con niveles elevados de colesterol. Así mismo, se ha demostrado que una dieta rica en colesterol induce la alteración de la BHE (11).

Un estudio de asociación del genoma completo, descubrió 11 genes asociados con la EA. Estos genes incluyen: APOE, TREM2, CD33, BIN1, CLU, CR1, MS4, CD2AP, ABCA7, PICALM y EPHA1. TREM2 (Triggerin receptor expressed on myeloid cells 2) se expresa principalmente en la microglía y ayuda a mediar la fagocitosis, inhibir las señales inflamatorias y promover la supervivencia celular (10). Mutaciones heterocigóticas en el exón 2, un polimorfismo de un solo nucleótido que cambia arginina por histidina en la posición 47 (R47H) de este gen, implican un curso de enfermedad más grave, tienen un riesgo de EA 3 a 4 veces mayor, al incapacitar a los receptores para eliminar el A β del SNC, lo que contribuye a una mayor acumulación y mayor toxicidad (2). CD33 se encuentra en cantidades elevadas en los cerebros con EA modulando la activación microglial e inhibiendo el aclaramiento de A β . BIN1 actúa como factor de riesgo genético para la taupatía en la EA, así como la proteína CD2AP, que además regula la síntesis de A β y mantiene la integridad de la BHE. Los genes CLU y CR1 tienen un papel identificador en las vías de eliminación del A β , así como las variantes de pérdida de función en el gen ABCA7. PICALM está involucrado en la endocitosis de APP mediada por clatrina, por lo tanto, regula la generación de A β . El gen EPHA1 se relaciona con un índice menor de ser positivo para A β lo que indica un papel protector en la EA (11).

4.3. DIAGNÓSTICO

En las guías diagnósticas de la EA formuladas en el 1984, la demencia por EA era un diagnóstico realizado únicamente con criterios clínicos, aunque en ocasiones también como un diagnóstico de exclusión (9). En la actualidad, los biomarcadores de LCR y pruebas de imagen se han incorporado a las guías y técnicas diagnósticas (12).

4.3.1. Biomarcadores y pruebas de imagen

Un biomarcador es un parámetro fisiológico, bioquímico o anatómico que puede medirse objetivamente como indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas a intervenciones terapéuticas. Hoy en día, existen cinco biomarcadores de la EA validados, dos de ellos son analitos del LCR y tres son medidas de imágenes cerebrales. Se pueden dividir en dos categorías: (i) medidas de depósito $A\beta$, representadas por imágenes PET amiloide y niveles de $A\beta_{42}$ en LCR y (ii) medidas de lesión o degeneración neuronal, indicados por niveles de tau en LCR, PET con fluorodesoxiglucosa e imágenes de RM estructural (9).

Como reflejo de la neuropatología subyacente de la EA, los biomarcadores en LCR de $A\beta_{42}$, tau total (t-tau) y tau fosforilada (p-tau) son herramientas con una sensibilidad y especificidad entorno al 85-90% para identificar la enfermedad en estadios precoces y con un alto valor predictivo negativo (14). Desde un punto de vista diagnóstico, la combinación de niveles bajos de $A\beta_{42}$ y niveles altos de t-tau y p-tau se denomina el “perfil del LCR de la EA” (3).

Se observan niveles reducidos de $A\beta_{42}$ en el LCR de pacientes con EA, sin embargo, la evaluación de la proporción $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ tiene una mayor precisión diagnóstica y se correlaciona con la positividad en las exploraciones PET- $A\beta$ y los cambios en el volumen del hipocampo (12,16). Los niveles reducidos de $A\beta_{42}$ en el LCR tienen lugar debido a una disminución de eliminación del $A\beta$ del cerebro junto con un aumento del depósito y agregación de placas amiloides. En el caso de isoforma $A\beta_{40}$, los niveles no se ven afectados o aumentan (4).

La elevación de tau en el LCR es un indicador de taupatía y lesión neuronal. Si bien la p-tau puede ser un indicador más específico de la EA, los niveles de t-tau y p-tau aumentan en la EA en comparación con sujetos sanos cognitivamente normales (12). Los niveles totales de tau en LCR aumentan con la edad y se pueden observar en otras afecciones, por lo tanto, no son específicos de la EA (4). Estos cambios preceden a la aparición de la tau agregada en las imágenes PET (3).

En los pacientes con EA los estudios de biomarcadores muestran una disminución continua de los niveles de monómeros de $A\beta$ solubles que es paralela la deposición de la placa, seguida de un aumento gradual de los niveles de p-tau (16).

La investigación de diferentes biomarcadores se encuentra en desarrollo, uno de estos nuevos biomarcadores son los oligómeros de A β en el LCR, una forma altamente tóxica que causa disfunción sináptica, sin embargo, rara vez se pueden detectar en el LCR mediante ELISA, lo que limita su precisión diagnóstica.

Otro nuevo candidato a biomarcador es la proteína sináptica neurogranina que participa en la consolidación de la memoria y potenciación a largo plazo. Altas concentraciones de neurogranina en el LCR predice la progresión de la EA en pacientes con deterioro cognitivo leve y se relaciona con un rápido deterioro cognitivo (14).

Aunque las muestras de LCR se pueden obtener a través de punciones lumbares, estos procedimientos son invasivos, por lo que son difíciles de realizar en la práctica clínica. Los desarrollos recientes que tienen como objetivo el uso de muestras de sangre de rutina como método de diagnóstico y control precoz de la EA se han mostrado prometedores. Los niveles de A β en el plasma sanguíneo están elevados en el síndrome de Down y la EA familiar, aunque los hallazgos son inconsistentes en la EA esporádica. También se ha observado que las concentraciones de A β ₄₀ y A β ₄₂ pueden disminuir, aumentar o incluso permanecer inalteradas (15).

A pesar de esto, el poder discriminatorio de los biomarcadores de LCR sigue siendo algo subóptimo como prueba diagnóstica única y las estrategias actuales para la evaluación presintomática de la EA implican la combinación de resultados con hallazgos de neuroimagen (12).

Los niveles de amiloide cerebral se pueden medir in vivo usando varios trazadores sensibles (32). Con su unión aumentada en áreas del cerebro que contienen tanto placas amiloideas como ovillos neurofibrilares, el 2-(1-{6-[(2-[18F]fluoroetil)(metil)amino]-2-naftil}etiliden)malononitrilo (FDDNP) es la primera sonda de imagen molecular PET que se utilizó para la visualización in vivo de la patología de EA en el cerebro de pacientes vivos (6).

El desarrollo del complejo de Pittsburgh B (PiB), N-metil-[11 C]2-(4-metilaminofenol)-6-hidroxibenzotiazol, que cruza la BHE y se une al A β fibrilar con una elevada afinidad, no así a los ovillos neurofibrilares, marcó el comienzo de la era de imágenes de PET-A β (6,32).

La presencia de un PET-A β positivo se correlaciona con niveles bajos de A β ₄₂ en LCR, ambos hallazgos son detectables en etapas presintomáticas de la EA (3). Se ha observado una excelente correspondencia entre los hallazgos de la PET amiloide, el depósito de A β en las autopsias de cerebros y la cognición en pacientes con EA (9). En efecto, la retención de PiB en el neocortex de cerebros con abundantes depósitos de placas tiene un rendimiento mayor que la sonda FDDNP, aunque posee una vida media radioactiva más corta (6,32). Un hallazgo consistente en diferentes estudios es que alrededor del 30% de los sujetos cognitivamente normales tienen resultados anormales en los estudios de imágenes de PET amiloide, lo que sugiere un alto valor predictivo negativo y un valor predictivo positivo moderado (14). La edad avanzada, el genotipo APOE4 y los antecedentes familiares de EA se asocian con una mayor unión de PET de amiloide en sujetos asintomáticos (9).

Recientes avances en las técnicas PET ¹⁸F, han mostrado una buena concordancia de tres nuevos trazadores de amiloide, florbetapir, florbetaben y flutemetamol con la distribución y el grado de patología A β , aunque su utilidad clínica sigue siendo controvertida (15).

En un estudio reciente, se demostró que [¹¹C]AZD2184 proporciona una mayor sensibilidad para el amiloide A β que PiB, lo que sugiere la capacidad de este nuevo radioligando para detectar amiloidosis cerebral en etapas muy tempranas (6).

Las modalidades de imágenes funcionales, como la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET), detectan la pérdida de la función neuronal midiendo las tasas metabólicas cerebrales del metabolismo de la glucosa (CMRglc), un marcador sustituto de la actividad neuronal. Los pacientes con EA muestran niveles reducidos de CMRglc en las cortezas cingulada posterior, frontal y parietotemporal, cambios que preceden al inicio de los síntomas (9,12). Sin embargo, desde una perspectiva clínica, la inspección visual de los cambios anatómicos observados en los escáneres no es suficiente para establecer un diagnóstico probable de EA y se necesitan métodos de análisis más avanzados (15).

Aunque las imágenes con FGD-PET son útiles para resaltar las características típicas de la EA, los hallazgos neuropatológicos demuestran que la patología de la EA coexiste con frecuencia con otras patologías lo que dificulta alcanzar la especificidad diagnóstica con estos métodos de imágenes estructurales y funcionales (15).

Además, la ausencia de métricas cuantitativas estandarizadas ha limitado sustancialmente la utilidad diagnóstica potencial de las imágenes en la EA (9).

Se han desarrollado ligandos fluorados para tau que se unen a los agregados fibrilares con una alta precisión. Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) revelaron que la acumulación de tau sigue al depósito de A β (4). La topografía de la patología tau se correlaciona estrechamente con el deterioro cognitivo y el síndrome clínico de la EA y muestra una mejor concomitancia con el hipometabolismo y la atrofia que el PET A β in vitro, por lo que podría ser beneficiosa para monitorizar la progresión de la enfermedad, sin embargo, queda por confirmar su utilidad para el diagnóstico clínico (14, 16).

Las medidas volumétricas de distribución topográfica de la atrofia en las imágenes de RM del lóbulo temporal medial, basal y lateral y corteza parietal medial, muestran una estrecha correlación entre la gravedad de la atrofia y la gravedad del deterioro cognitivo, aunque la atrofia en imágenes de RM no es específica de la EA (9). Nuevas técnicas de resonancia magnética que utilizan nanopartículas (NP) como agentes de contraste o sondas fluorescentes permiten marcar las fibrillas de A β de forma selectiva a través de su unión por el extremo N-terminal, lo que ayuda a la visualización de imágenes. Los agentes de contraste utilizados para estudiar el depósito y la agregación de A β incluyen NP de hierro, NP de poliestireno y NP de oro (2).

4.4. TRATAMIENTO

A pesar de que la EA se ha situado en la 6ª posición entre las diez principales causas de muerte, actualmente, las opciones terapéuticas aprobadas disponibles son limitadas (17). En la última década, gran parte de la investigación en la EA se ha dirigido hacia la búsqueda de terapias modificadoras que alteraran el curso de la enfermedad en lugar de actuar únicamente sobre los síntomas, sin embargo, la falta de fármacos eficaces que surjan de estos estudios sigue siendo un desafío (12).

Actualmente, la hipótesis amiloide sostiene que la acumulación y agregación de placas extracelulares de A β es el evento fisiopatológico iniciador y conduce a la disfunción sináptica, neurodegeneración y en última instancia a los síntomas. Esta premisa ha servido como objeto de estudio para el desarrollo de agentes farmacológicos dirigidos a modificar la sucesión de eventos de la cascada amiloide, aunque con resultados decepcionantes. Se incluyen los inhibidores de las enzimas β -secretasas y γ -secretasas y los inhibidores de la agregación de A β . Sin embargo, el enfoque más elaborado es la inmunoterapia, que incluye tanto vacunas activas para estimular el sistema inmunitario a producir sus propios anticuerpos como inmunización pasiva mediante la administración de anticuerpos exógenos (33).

4.4.1. Terapia colinérgica y glutamatérgica

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) que tienen como función la inhibición de la degradación de la acetilcolina, fueron los primeros fármacos aprobados para el tratamiento de la EA. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa reducen el metabolismo extrasináptico de la acetilcolina, aumentan el tiempo de residencia en la hendidura sináptica y mejoran la estimulación postsináptica (3). Según la hipótesis colinérgica, en los cerebros con EA, se produce una disminución de la actividad de las enzimas implicadas en la síntesis de acetilcolina, neurotransmisor que tiene un papel clave en las funciones cognitivas del cerebro humano, junto con la disminución de la función de los subtipos de receptores muscarínicos M₁ y los receptores nicotínicos. Las investigaciones hoy en día se centran en el descubrimiento de fármacos seguros y eficaces que estimulen la transmisión colinérgica mediante la activación selectiva de los receptores muscarínicos o nicotínicos. La tacrina, un inhibidor reversible no competitivo y no selectivo, fue uno de los primeros medicamentos de este grupo aprobados para el tratamiento de la EA, sin embargo, ahora está en desuso debido a una alta incidencia de efectos adversos y hepatotoxicidad (12). El donepezilo, el anticolinesterásico más utilizado para tratar los síntomas de formas leves a moderadas de la EA, es un inhibidor reversible y altamente selectivo. La rivastigmina es un inhibidor irreversible pseudoselectivo de la butirilcolinesterasa y la acetilcolinesterasa que ha mostrado una mejoría en la cognición y efectos neuroprotectores.

La galantamina es un inhibidor reversible, selectivo y competitivo que también ejerce acción moduladora nicotínica (21). La eficacia parece similar entre estos tres diferentes fármacos y los efectos secundarios más frecuentes comprenden alteraciones gastrointestinales, fatiga, dolor muscular y alteraciones de la conducción cardíaca. De la misma manera, un pequeño porcentaje de pacientes puede presentar un empeoramiento agudo de la cognición o agitación al inicio del tratamiento, en cuyo caso, el medicamento debe suspenderse (12).

El aumento de la excitabilidad de las neuronas es una de las características más destacadas de la disfunción del glutamato que se produce en la EA (21). La memantina, antagonista no competitivo del receptor NMDA, reduce la excitotoxicidad y neurodegeneración provocada por el exceso de glutamato, aunque también puede disminuir la hiperfosforilación de tau y proteger contra la toxicidad neuronal inducida por A β (17). Generalmente es bien tolerada, aunque pueden presentarse mareos, dolor de cabeza, somnolencia, estreñimiento e hipertensión (12). La terapia combinada con un AChEI es posible y proporciona beneficios aditivos. Se ha observado una estabilización moderada del curso de la enfermedad en pacientes que han recibido terapia combinada. La mayoría de pacientes experimentan un retraso de la pérdida de cognición durante 6 a 9 meses después de la introducción de la biterapia (3).

4.4.2. Terapias dirigidas a las secretasas

Uno de los enfoques más explorados para controlar el procesamiento de la proteína APP es modular la actividad de las enzimas β -secretasa (BACE1 y 2) y γ -secretasa. Los inhibidores de las secretasas mediante su unión a los dominios catalíticos de estas proteasas, pueden bloquear las enzimas que escinden la APP en formas tóxicas de péptido A β e impedir la formación de placas seniles. Sin embargo, BACE1 y γ -secretasa participan en la regulación de muchos sustratos en el cerebro y el SNC, por lo que su inhibición podría tener riesgo de interferencia en diferentes vías de señalización (17).

En modelos de ratones transgénicos de EA, los inhibidores de BACE1 redujeron los niveles de A β en el cerebro y el LCR de forma dependiente de la dosis, pero sin beneficio cognitivo, clínico o funcional (8).

BI 1181181 es la primera generación de inhibidores de BACE1 que fracasó en los ensayos clínicos de fase I debido a su baja penetración en la BHE y su baja biodisponibilidad oral (4). LY2811376, inhibidor de BACE1 de segunda generación de molécula pequeña, mostró toxicidad hepática y en las células epiteliales de la retina en modelos animales, por lo que fracasó en los estudios clínicos, al igual que sucedió con el agente LY2886721 (12). Elenbecestat (E2609) fue el último inhibidor de BACE1 en ensayos clínicos de fase III. Los ensayos clínicos de fase II/III de los agentes Lanabecestat (AZD3293), Verubecestat (MK-8931), LY3202626 y Umibecestat concluyeron debido a que no hubo efectos sobre la cognición, aunque Verubecestat disminuyó los niveles de A β en el SNC de modelos animales e individuos con EA. De hecho, para el Umbicestat empeoró la cognición, la atrofia cerebral y pérdida de peso (34). En la actualidad, no hay ensayos clínicos activos con inhibidores de la BACE1 (8).

Hay una investigación en curso de varias drogas nuevas, entre ellas, CTS-21166, que mostró propiedades medibles de penetración en el cerebro, disminuyó los niveles plasmáticos de A β y mostró una buena tolerancia en dos ensayos clínicos de fase I (4).

Entre los compuestos naturales utilizados para la inhibición de BACE1, se encuentran la 2,2',4'-trihidroxicalcona (TDC) y el ginsenósido Rg1. Este último, ha mostrado una actividad inhibitoria del 80%, lo que revela una potencial protección contra la neurodegeneración mediada por A β (17).

Los fármacos inhibidores de la γ -secretasa, como el avagacestat, tampoco demostraron eficacia en los ensayos clínicos de fase II y se asociaron con efectos adversos limitantes de la dosis, predominantemente gastrointestinales, hematológicos y dermatológicos (8,15). Recientemente, se probó un modulador de la γ -secretasa que llegó a ensayos clínicos de fase III, el semagacestat, para dirigirse de manera específica a la escisión del sitio γ de APP y reducir los niveles de A β_{42} . Mostró una disminución dependiente de la dosis en la producción de A β en sujetos sanos, pero no obtuvo ningún beneficio en el control de la progresión de la EA en comparación con el grupo placebo, probablemente por su incapacidad de cruzar la BHE, y, además, su administración aumentó el riesgo de cáncer de piel (4,12,17).

No obstante, una nueva generación de moduladores de la γ -secretasa se encuentran actualmente en estudios preclínicos para lograr una mayor penetración en el cerebro y la potencia suficiente para reducir los niveles de $A\beta$ (5,8).

Otra enzima, la α -secretasa, que participa en la denominada vía no amiloidogénica de la EA con la formación de una forma soluble de APP con efectos neuroprotectores y potenciadores de la memoria se está estudiando como diana terapéutica (15). Se ha encontrado que la selegilina, un inhibidor selectivo de la monoaminoxidasa y la atorvastatina, un medicamento hipolipemiente, estimulan e inducen su activación (17). Numerosos fármacos previstos como activadores indirectos de la α -secretasa han pasado a la fase de ensayos clínicos para la EA, entre ellos, el etazolato, un modulador selectivo del receptor $GABA_A$ que ha demostrado que inhibe la muerte celular inducida por $A\beta$, pero no expone ningún beneficio clínico significativo en un estudio doble ciego controlado con placebo. El galato de epigallocatequina (EGCG), que es un compuesto polifenólico extraído del té verde, induce la actividad de la α -secretasa a través de la vía de señalización de la proteína quinasa C (PKC) y disminuye el depósito de amiloide cerebral en modelos de ratón con EA. Los beneficios de este compuesto en la EA se están estudiando en ensayos de fase II/III. La briostatina, un potente modulador de PKC que puede elevar la $sAPP\alpha$, no mostró ningún beneficio cognitivo o clínico significativo en un estudio de fase II doble ciego controlado con placebo (4).

4.4.3. Terapias dirigidas a la agregación de $A\beta$

Se han explorado varios agentes terapéuticos como posibles inhibidores de la agregación de $A\beta$, no obstante, ninguno de estos agentes ha demostrado efectos sustanciales en la mejora de las capacidades cognitivas en los ensayos clínicos. Se informó que uno de los primeros inhibidores de la agregación, el tramiprosato se unía y mantenía los monómeros de $A\beta$ en una conformación no fibrilar para prevenir la formación de placas neuríticas. Sin embargo, no mostró eficacia en un ensayo clínico de fase III (5).

La deferiprona es un quelante de hierro que se encuentra en ensayo clínico de fase II. La razón de utilización de quelantes de hierro en la EA es porque el Fe^{3+} puede unirse al $A\beta_{42}$ y facilitar su agregación.

Otro fármaco, el resveratrol que actualmente está en un ensayo clínico de fase I activo, es un polifenol con efectos antiinflamatorios y que puede inhibir el estrés oxidativo y por tanto disminuir la deposición de A β . El ALZT-OP1 es una combinación de cromoglicato sódico (inhibidor de la desgranulación de los mastocitos) e ibuprofeno (inhibidor de la ciclooxigenasa 1 y 2) con capacidad antiinflamatoria y de inhibición del depósito de A β a través de la promoción del reclutamiento y fagocitosis de la microglía, que está actualmente en ensayos clínicos de fase I/II (8). La curcumina redujo las concentraciones de A β soluble e insoluble y la carga de placa amiloide en modelos de ratones transgénicos. Puede unirse tanto a las fibrillas A β como a los oligómeros y suprimir la oligomerización de A β a través de la inhibición de la activación de PSEN1, mediar en la deposición de fibrillas de A β no tóxicas y reducir la neurotoxicidad de los agregados de A β (4,21).

4.4.4. Terapias dirigidas a deposición y fosforilación de la proteína tau

Una posible intervención para la terapia dirigida a la proteína tau puede ser en forma de inhibición de la fosforilación o degradación de los filamentos fosforilados ya que son los dos procesos implicados en la formación de los NFT (34).

Clínicamente, se probaron el litio y el ácido valproico para inhibir la hiperfosforilación. El litio se detuvo en los ensayos clínicos de fase II mientras que el ácido valproico alcanzó los ensayos de fase III, aunque no mostró mejoría en los parámetros cognitivos respecto al grupo control. Recientemente se ha probado el cloruro de metiltioninio, también llamado azul de metileno, y se ha demostrado que disuelve los filamentos de proteína tau hiperfosforilada in vitro. Este fármaco llegó a ensayos de fase III, pero no mostró criterios de mejoría de las funciones cognitivas (12,17). Tideglusib, un inhibidor de GSK-3 β , redujo la fosforilación de tau y mostró beneficios sintomáticos en ratones transgénicos. Saracatinib, un inhibidor de la quinasa Fyn también ha proporcionado alivios similares (21).

4.4.5. Terapia antiinflamatoria

La respuesta inflamatoria alterada y su interacción con las células gliales que conduce a la neurodegeneración se ha estudiado durante mucho tiempo en la EA. Los inhibidores de la fosfolipasa A₂ (PLA₂) son una de las nuevas dianas terapéuticas

emergentes para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas inflamatorias como la EA. Sin embargo, la degradación de fosfolípidos inducidos por la activación de PLA₂ conduce a cambios en la permeabilidad de la membrana plasmática y la activación de las enzimas de lipólisis que resulta en una interrupción de la estructura de la membrana generando la activación de la microglía y los atrociitos con la posterior liberación de citocinas proinflamatorias que propagan e intensifican la neuroinflamación. A su vez, se ha demostrado que la inhibición de PLA₂ disminuye los niveles de fosforilación de la proteína tau y el depósito de A β en los cerebros de rata. El rilapladib se está probando actualmente en ensayos clínicos de fase II de EA (17).

En este sentido, se han señalado una serie de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como estrategias terapéuticas para controlar la progresión de la EA. El ibuprofeno es un AINE bien conocido que disminuyó las placas amiloideas y reprimió la activación glial en estudios de animales, pero no obtuvo beneficios significativos en un metaanálisis en humanos (21). Estudios experimentales en modelos animales sugieren la disminución de la acumulación de A β con la aspirina, al activar la microglía fagocítica lo que resultó en la mejora de la memoria. Sin embargo, no ha mostrado ningún efecto beneficioso durante los ensayos clínicos en pacientes con EA. Otros estudios han examinado que la administración de minociclina, un glucocorticoide, reduce la producción de IL-1 β , TNF- α , IL-4 e IL-10 lo que se asoció con una mejoría en la memoria espacial. Los productos naturales como nicotina, vitamina D, E y melatonina demuestran efectos antiinflamatorios y reducción de los niveles de A β , pero los resultados no resultan satisfactorios en pacientes (10).

4.4.6. Inmunoterapia

Históricamente, la inmunización activa se ha utilizado para prevenir la propagación de enfermedades infecciosas mientras que la inmunización pasiva una vez que los síntomas ya se hubieran manifestado. Mientras que con la inmunización activa producimos anticuerpos naturales mediante la estimulación del sistema inmunitario, la inmunización pasiva consiste en la administración de anticuerpos exógenos. Desde que en 1999 se informó que la eficacia de la inmunización activa contra A β en

ratones transgénicos la comunidad científica ha trabajado intensamente en el desarrollo de inmunoterápicos anti-A β para la EA (8).

4.4.6.1. Inmunoterapia pasiva anti A β

Un grupo de fármacos anti-A β ampliamente estudiados son los anticuerpos monoclonales anti-A β . El desarrollo de estos anticuerpos para el tratamiento de la EA se ha enfrentado a importantes desafíos con respecto a su eficacia y/o perfiles de seguridad. La mayoría son ineficaces en pacientes con EA leve a moderada y algunos de ellos, como solanezumab, gantenerumab, crenezumab y aducanumab se están desarrollando en sujetos durante fases tempranas o preclínicas de la EA incluso en sujetos asintomáticos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad (35).

Así mismo, las dosis de anticuerpos para eliminar la placa que mostraron eficacia preliminar en los ensayos clínicos están asociadas a una mayor incidencia de edema vasogénico, por lo que la ventana terapéutica se convierte en un desafío constante lo que limita el uso de dosis más altas y potencialmente más eficaces (16).

La falta de eficacia hasta el momento con los mAb anti-A β puede reforzar el caso en contra de la hipótesis amiloidea. Sin embargo, los resultados alentadores con algunos anticuerpos hacen que no se pueda descartar esta hipótesis por completo. La versión reciente de la hipótesis de la cascada amiloide sugiere que las principales especies patógenas de A β están representadas por los oligómeros y se han convertido en el objetivo central de los tratamientos modificadores de la enfermedad, incluidos los anticuerpos monoclonales. Han surgido ciertas esperanzas con algunos potentes anticuerpos monoclonales anti-A β oligoméricos como bapinezumab, gantenerumab y aducanumab al mostrar señales de eficacia al inhibir la agregación de A β y desagregar las fibrillas preexistentes (35).

Bapinezumab fue el primer anticuerpo monoclonal humanizado anti péptido amiloide (mAb IgG1 anti- A β) evaluado en ensayos de fase II (4). Esta inmunoglobulina ayudó a eliminar la forma fibrilar y soluble de A β (21), pero no logró demostrar eficacia clínica significativa ni tampoco efectos significativos en las imágenes PET de amiloide o en los biomarcadores del LCR.

El anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado Solanezumab, muestra una fuerte unión a los monómeros de A β ₄₀ y A β ₄₂, por lo que los estabiliza y puede prevenir la formación de oligómeros neurotóxicos (13). Los estudios en ratones transgénicos revelaron que el fármaco redujo la carga amiloide sin unirse a los depósitos, lo que sugiere que su diana es la forma soluble de A β (4,21,33). Varios ensayos de fase III, Expedition 1, 2, 3 y PRO, no revelaron diferencias significativas en la cognición y la memoria entre el grupo tratado y el grupo placebo, sin embargo, el análisis posterior por subgrupos mostró una disminución estadísticamente significativa en algunas medidas cognitivas (MMSE) y medidas funcionales para el subgrupo de EA leve (12,31). Así mismo, administrado mensualmente durante 3 años podría retrasar el deterioro cognitivo en pacientes ancianos cognitivamente sanos con PET amiloide positivo (14).

Ponezumab es un anticuerpo IgG2 que se une a monómeros, oligómeros y fibrillas de A β ₄₀. Aunque reveló un perfil de seguridad favorable, dos estudios de fase II no demostraron ningún beneficio clínico significativo y se interrumpió el desarrollo de ponezumab para la EA (31).

Gantenerumab es un anticuerpo IgG1 humano que interactúa preferentemente con los agregados de A β y puede facilitar la degradación de las placas de amiloide mediante el reclutamiento de la microglía y la activación de la fagocitosis (4,31). Los ensayos de fase III, han mostrado una actividad sólida en la reducción de las placas amiloides y las imágenes PET revelaron que casi el 51% de los sujetos con EA temprana y moderada mostraron una disminución significativa de la placa cuando se administró durante un periodo de 2 años, pero no mostró eficacia clínica (21,33). En la actualidad continua en ensayos clínicos tanto para la EA familiar como EA esporádica (36).

Crenezumab es un IgG4 monoclonal que tiene una alta afinidad por las fibrillas, placas, monómeros y oligómeros (4,35). En modelos de ratones transgénicos, redujo la activación de la microglía y desencadenó una menor liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (33). En los ensayos de fase II, redujo los niveles de A β en LCR en una minoría de pacientes con EA leve, pero la carga amiloide en el PET no disminuyó ni hubo cambios clínicos significativos (21).

La administración del anticuerpo donamemab, el mAb más reciente, resultó en reducciones significativas en la carga amiloide en el cerebro, aunque alrededor del 25% de los pacientes desarrollaron alteraciones en las imágenes PET de amiloide, relacionadas edema vasogenico (“Amyloid related imaging abnormalities- edema” (ARIA-E)), en su mayoría asintomáticos (16). Los recientes resultados del ensayo TRAILBLAZER-ALZ de fase II incluyeron mejoría en las puntuaciones del CDR-SB, ADAS-Cog y MMSE junto con disminuciones significativas en las cargas de amiloide y tau en el cerebro observadas en exploraciones PET con florbetapir (8).

Aducanumab es un anticuerpo IgG1 humano recombinante que se une a agregados de A β soluble y fibrillas insolubles con mayor selectividad que a los monómeros. (4,33). Además, es capaz de dirigirse a las formas oligoméricas patológicas. Los estudios preclínicos en animales han demostrado una reducción del tamaño de la placa de amiloide de manera dependiente de la dosis en animales jóvenes, pero no en envejecidos, lo que sugiere su acción preventiva más que reabsortiva de placas preexistentes. Sin embargo, esta reducción de la placa no se acompañó de ninguna mejoría cognitivo-conductual (8).

Los ensayos de fase I en pacientes con EA de leve a moderada informaron una disminución en la concentración de A β dependiente de la dosis, así como mejores puntuaciones en el “Minimental state examination (MMSE)” y la “Clinical dementia rating Scale-Sum of Boxes (CDR-SB)” (12,14). Estas reducciones de hasta el 30% de la carga amiloide no disminuyeron la tasa de deterioro cognitivo en pacientes que ya presentaban síntomas y cargas masivas de amiloide (36).

La empresa Biogen diseñó los ensayos de fase III, EMERGE y ENGAGE de aducanumab en personas con EA leve, pero informó inicialmente en marzo de 2019 que aducanumab no cumplió los criterios de valoración principales por lo que detuvo el desarrollo del fármaco (8). Sin embargo, en octubre de 2019 tras una reevaluación de sus ensayos anteriores que destacaron su solidez en la reducción de la patología amiloide, concluyó que el análisis provisional de futilidad era incorrecto y que sí se habían alcanzado los criterios de valoración principales para el ensayo EMERGE. Los pacientes con la dosis más alta del fármaco mostraron una menor disminución de la cognición según la prueba CDR-SB, el criterio principal de valoración, así como en los criterios de valoración secundarios (31).

Estos datos son alentadores porque es la primera vez que un efecto en la reducción de la carga amiloide se combina con un efecto positivo sobre la cognición y el estado clínico global con tendencias dependientes de la dosis en un ensayo clínico de pacientes con EA. (35). En junio del 2021, la FDA aprobó el aducanumab como el primer tratamiento biológico modificador de la EA, aunque su utilización está condicionada a la confirmación de beneficio clínico. (17).

Recientemente se anunciaron resultados positivos para lecanemab (BAN2401), un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente a las protofibrillas de A β solubles (4,13). Los estudios preclínicos han demostrado su capacidad para disminuir los niveles de A β , prevenir su deposición y reducir selectivamente las protofibrillas en el cerebro y el LCR en modelos de animales (8). Un estudio de fase IIb con 856 sujetos con EA prodrómica o leve mostró que la reducción de las placas de amiloide acumuladas en el cerebro fue estadísticamente significativa con todas las dosis de fármaco administradas, pero solo las dosis más altas mostraron un beneficio clínico (35). Actualmente está activo el ensayo de fase III Clarity cuyo objetivo es evaluar la eficacia de lecanemab en pacientes con EA temprana mediante la determinación de la superioridad del anticuerpo en comparación con el placebo medido a través de la puntuación en la CDR-SB (8).

Por otro lado, los anticuerpos que se unen a las placas A β tienen propensión a causar edema vasogénico (ARIA-E) y depósitos de hemosiderina o microhemorragia (ARIA-H) en las imágenes PET de amiloide, particularmente los mAbs que eliminan el A β fibrilar como el lecanemab, gantenerumab y aducanumab (33). En las dosis utilizadas en los ensayos de fase III, aducanumab y gantenerumab informaron de tasas de ARIA-E del 30% o más en todos los genotipos mientras que lecanemab mostró una tasa del 10%. Estos eventos se notificaron principalmente en portadores de APOE4 al presentar una mayor carga de amiloide vascular (19).

Por el contrario, moléculas como ALZ-801/tramiprosato un inhibidor selectivo y dependiente de la dosis de la formación de oligómeros que no se une a las placas de A β , no causó ningún evento ARIA-E, incluso en portadores de APOE4, lo que permite dosis más altas para lograr la máxima eficacia. ALZ-801/tramiprosato cuya penetración cerebral es del 40%, es un profármaco cuyo metabolito activo, el 3-SPA, tiene una potente actividad antioligomérica in vitro y se encontró que está presente

de forma endógena en el cerebro humano. Múltiples moléculas de tramiprosato y su metabolito interactúan de manera reversible con el monómero de $A\beta_{42}$ estabilizándolo en una conformación que previene su agregación. En un estudio de fase III con sujetos de EA leve a moderada, ALZ-801 mostró efectos clínicos significativos en sujetos homocigóticos APOE4 y una preservación del volumen del hipocampo dependiente de la dosis en el subestudio con RM (19).

Otra molécula en desarrollo clínico es PQ912 un inhibidor selectivo de la glutamil ciclasa (GC) que cataliza la formación de un subconjunto de oligómeros $A\beta$. Inhibe la formación de oligómeros de piroglutamato que han mostrado actividad sinaptotóxica, neurotóxica y proinflamatoria. En un estudio de fase IIa mostró efectos prometedores en los biomarcadores y ha avanzado a un estudio de fase IIb (16).

Finalmente, un elemento a destacar de los tres anticuerpos anti-amiloide aducanumab, lecanemab y gantenerumab, es que redujeron la p-tau en el LCR, el biomarcador que mejor se correlaciona con la patología tau y el deterioro cognitivo, aunque no mostraron eficacia en los criterios de valoración clínicos (19).

Quizá la naturaleza multifactorial de la patogenia de la EA sea la principal causa de los repetitivos fracasos de los fármacos anti-amiloides, ya que las terapias basadas en un solo objetivo podrían no ser lo suficientemente capaces de abordar todos los mecanismos alterados implicados en la patogenia (4). De la misma manera, algunos investigadores han atribuido el fracaso a la falta de penetración en el SNC además de a la intervención terapéutica tardía en el proceso neurodegenerativo (35).

4.4.6.2. Inmunoterapia activa anti $A\beta$

Los ensayos de vacunación activa plantean una posibilidad interesante para obtener anticuerpos humanos $A\beta$ de grupos de células B aisladas de los pacientes vacunados para su uso posterior como inmunoterápicos pasivos. En los modelos de ensayos con ratones transgénicos vacunados con $A\beta$, evidenciaron una sobreexpresión de una forma mutante de la APP humana, que está protegida contra la formación de placa (4).

Los ensayos con la vacuna AN-1792 que consistía en A β ₄₂ fibrilar como elemento inmunógeno y un extracto vegetal purificado (QS21) como adyuvante tuvieron que suspenderse puesto que el 6% de los voluntarios desarrollaron meningoencefalitis aséptica mediada por linfocitos T (12,33). Aun así, hubo una gran eliminación de las placas del parénquima cerebral que podría estar relacionada con el grado de respuesta inmunitaria en los análisis neuropatológicos cuantitativos de cerebros postmortem. Los ovillos neurofibrilares (NFT) así como el amiloide vascular persistieron, pero la tau del LCR disminuyó (5). Se observaron beneficios cognitivos en una batería de pruebas neuropsicológicas, favoreciendo a los respondedores vs placebo, con mayores mejoras desde el inicio y asociadas con títulos altos de anticuerpos. Sin embargo, otras pruebas cognitivas como el “Clinical Dementia Rating (CDR-SB) y el Mini Mental Examination (MMSE)” no mostraron diferencias significativas (8).

Estos resultados mixtos sugieren que la inmunoterapia activa temprana podría ser una estrategia preventiva efectiva al eliminar de manera sostenida todas las formas de A β antes de su acumulación (31).

Teniendo en cuenta las respuestas autoinmunes potencialmente peligrosas debido a las células T, se diseñaron vacunas de segunda generación como Affitope, ACC001 y CAD106 que mostraron respuestas de anticuerpos positivas sin signos de inflamación en los ensayos de fase I (4). La administración de la vacuna CAD106, resultó en una disminución de la acumulación de amiloide en el cerebro de modelos de ratones transgénicos APP y es la única que avanza a los ensayos de fase III (33).

4.4.6.3. Inmunoterapia pasiva anti tau

La inmunoterapia mediada por anticuerpos ha demostrado ser ventajosa sobre otras terapias, principalmente por su especificidad hacia las especies más tóxicas mientras preserva el funcionamiento normal de tau y sus enzimas asociadas. Estos anticuerpos se dirigen a los sitios de fosforilación de tau, los epítomos de agregación y los ensamblajes tóxicos. Los inmunoterápicos basados en tau son relativamente nuevos y la mayoría de los efectos de mejora descritos solo se han observado en modelos preclínicos. Entre ellos, gosuranemab es un anticuerpo monoclonal IgG4 que redujo la tau N-terminal en el LCR en ensayos de fase I.

ABBV-8E12 redujo la patología neurofibrilar cerebral, la tau fosforilada y la atrofia del volumen hipocampal, pero los ensayos de fase II se suspendieron después del análisis de futilidad (31). Se han completado dos ensayos de fase I para el anticuerpo IgG4 zagotenemab, pero aún no se han informado los resultados. Los resultados preclínicos para el anticuerpo BMS-986168 han mostrado una disminución de especies tau intersticiales. En la actualidad Biogen inició un ensayo aleatorizado de fase II que se espera que termine en el año 2024. De la misma manera, los estudios in vitro del anticuerpo C2N-8E12 mostraron una disminución del plegamiento y propagación de los agregados tau. Finalmente, están en curso dos ensayos de fase II para el inmunoterápico semorinemab (21).

4.4.6.4. Inmunoterapia activa anti tau

Los ensayos de fase I que probaron la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna ADvac-1 en pacientes con EA leve a moderada encontraron que era bien tolerada y no provocó respuestas inmunitarias aberrantes. Curiosamente, se demostró que el deterioro cognitivo medido en el “Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog11)” se redujo significativamente en los pacientes tratados en comparación con el grupo placebo. Estos resultados, facilitaron el inicio de un ensayo de fase II que mostró una ralentización significativa de la progresión de la neurodegeneración. La segunda vacuna, ACI-35, disminuyó tanto la tau soluble como la insoluble, aumentó el peso corporal y mejoró el fenotipo clínico del déficit motor en modelos de ratones transgénicos (17).

4.4.7. Otros tratamientos

La agitación, psicosis, delirios, alucinaciones, depresión, apatía y los trastornos del sueño son síntomas comunes encontrados en pacientes con EA. Los síntomas neuropsiquiátricos alteran la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores contribuyendo a la progresión de la enfermedad. Los agentes psicotrópicos son fármacos utilizados para mejorar los cambios de comportamiento de los pacientes con EA, aunque no existen fármacos específicos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

Finalmente, el manejo no farmacológico de la EA implica la educación del cuidador el uso de técnicas conductuales que optimicen las interacciones paciente-cuidador y minimicen las alteraciones del comportamiento (3).

5. CONCLUSIONES

- La Enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa multifactorial que afecta a personas de todo el mundo, en su mayoría mayores de 60 años.
- Es la causa más común de demencia y una de las principales causas de morbi-mortalidad en los ancianos.
- Clínicamente se caracteriza por pérdida de memoria episódica y disfunción ejecutiva como apraxia, agnosia y prosopagnosia además de trastornos de la personalidad y del comportamiento como apatía, irritabilidad, depresión, agitación, psicosis y delirios acompañados de un deterioro físico significativo con el consiguiente impacto en la calidad de vida de los pacientes.
- Se puede clasificar en dos tipos: EA de inicio temprano (2-10%), antes de los 65 años, y EA de inicio tardío (80-90%), después de los 65 años.
- Histológicamente se caracteriza por la presencia de placas amiloides extracelulares y ovillos neurofibrilares (NFT) intracelulares.
- La hipótesis amiloide, el modelo clásico dominante de la patogénesis de la EA, está siendo cuestionada en gran medida por el fracaso de varias líneas terapéuticas anti-A β en estudios clínicos y a la evidente multicausalidad de la enfermedad. El envejecimiento, los factores de riesgo genéticos, la neuroinflamación, los trastornos del metabolismo colinérgico y glutamatérgico, la disrupción de la barrera hematoencefálica, las alteraciones del metabolismo de la insulina e hidratos de carbono, los trastornos del metabolismo energético, la hipoxia y el estrés oxidativo además de la acción de agentes neurotóxicos y patógenos son mecanismos comúnmente observados en la EA.
- La mayoría de las terapias disponibles actualmente solo proporcionan un alivio sintomático, pero no modifican el curso de la enfermedad.

- La inmunoterapia anti-A β y anti-tau, los inhibidores de la agregación de A β y tau, los inhibidores de las secretasas y los agentes antiinflamatorios han mostrado resultados alentadores en estudios preclínicos. Sin embargo, ningún fármaco ha logrado criterios de mejora en la función cognitiva en los ensayos clínicos en pacientes con EA.
- Aducanumab es el único anticuerpo monoclonal anti-A β aprobado como tratamiento modificador de la enfermedad. Ha demostrado disminuir la carga de amiloide cerebral junto con efectos positivos sobre la cognición y el estado clínico global dependiente de la dosis, pero aún está por confirmar su eficacia real en la práctica clínica.
- Numerosos estudios genéticos y preclínicos respaldan el papel crucial de los oligómeros A β solubles en lugar de las placas o monómeros insolubles en la patogénesis de la EA. Además, los resultados de ensayos confirmaron que son dianas terapéuticas eficaces.
- Dada la complejidad de la enfermedad y el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes es necesario un abordaje multidisciplinar de la enfermedad que incluya tanto a los pacientes como a sus cuidadores, no solo con terapias farmacológicas sino también psicosociales.

6. BLIBIOGRAFÍA

- (1) Demencia [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 27 de enero 2021 [citado 16 enero 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- (2) Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine* 2019;14:5541-5554.
- (3) Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015-10-15;1(1).
- (4) Uddin MS, Kabir MT, Rahman MS, Behl T, Jeandet P, Ashraf GM, et al. Revisiting the Amyloid Cascade Hypothesis: From Anti-A β Therapeutics to Auspicious New Ways for Alzheimer's Disease. *IJMS* 2020-08-14;21(16).
- (5) Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine* 2016 Jun;8(6):595-608.
- (6) MORI T, MAEDA J, SHIMADA H, HIGUCHI M, SHINOTOH H, UENO S, et al. Molecular imaging of dementia. *Psychogeriatrics* 2012 Jun;12(2):106-114.
- (7) Keene CD, Montine TJ, Kuller LH. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease. 2021 Jun.
- (8) Decourt B, Boumelhem F, Pope ED, Shi J, Mari Z, Sabbagh MN. Critical Appraisal of Amyloid Lowering Agents in AD. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021 Jun 10;21(8):39.
- (9) JACK CR. Alzheimer Disease: New Concepts on Its Neurobiology and the Clinical Role Imaging Will Play. *Radiology* 2012;263(2):344-361.
- (10) De Oliveira J, Kucharska E, Garcez ML, Rodrigues MS, Quevedo J, Moreno-Gonzalez I, et al. Inflammatory Cascade in Alzheimer's Disease Pathogenesis: A Review of Experimental Findings. *Cells* 2021-09-28;10(10).
- (11) Vidal C, Zhang L. An Analysis of the Neurological and Molecular Alterations Underlying the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Cells (Basel, Switzerland)* 2021 Mar 04;10(3):546.
- (12) Briggs R, Kennelly SP, B, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical Medicine* 2016; 16:247.
- (13) Tolar M, Abushakra S, Sabbagh M. The path forward in Alzheimer's disease therapeutics: Reevaluating the amyloid cascade hypothesis. *Alzheimer's & dementia* :2020 Nov;16(11):1553-1560.
- (14) Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, De Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet* 2016-02-23;388(10043):505.
- (15) Aggarwal N, Shah R, Bennett D. Alzheimer's disease: Unique markers for diagnosis & new treatment modalities. *Indian journal of medical research (New Delhi, India: 1994)* 2015;142(4):369-382.
- (16) Tolar M, Hey J, Power A, Abushakra S. Neurotoxic Soluble Amyloid Oligomers Drive Alzheimer's Pathogenesis and Represent a Clinically Validated

Target for Slowing Disease Progression. *International journal of molecular sciences* 2021 Jun 14;22(12):6355.

(17) Singh RK. Recent Trends in the Management of Alzheimer's Disease: Current Therapeutic Options and Drug Repurposing Approaches. *CN* 2020;18(9):868.

(18) Nisa FY, Rahman MA, Hossen MA, Khan MF, Khan MAN, Majid M, et al. Role of neurotoxicants in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a mechanistic insight. *Annals of Medicine* 2021-01-01;53(1):1479.

(19) Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801—the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimer's research & therapy* 2020 Aug 12;12(1):1-95.

(20) Conway ME. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology* 2020 Feb 1;21(3):257-274.

(21) Ghosh S, Durgvanshi S, Agarwal S, Raghunath M, Sinha JK. Current Status of Drug Targets and Emerging Therapeutic Strategies in the Management of Alzheimer's Disease. *Current neuropharmacology* 2020;18(9):883-903.

(22) Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Frittitta L. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences* 2018 Oct 24;19(11):3306.

(23) Burillo J, Marqués P, Jiménez B, González-Blanco C, Benito M, Guillén C. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Alzheimer's Disease. *Cells (Basel, Switzerland)* 2021 May 18;10(5):1236.

(24) Sutherland GT, Chami B, Youssef P, Witting PK. Oxidative stress in Alzheimer's disease: Primary villain or physiological by-product?. *Redox report: communications in free radical research* 2013 Jul 01;18(4):134-141.

(25) Hardan L, Filtchev D, Kassem R, Bourgi R, Lukomska-Szymanska M, Tarhini H, et al. COVID-19 and Alzheimer's Disease: A Literature Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2021 Oct 25;57(11):1159.

(26) Leblhuber F, Ehrlich D, Steiner K, Geisler S, Fuchs D, Lanser L, et al. The Immunopathogenesis of Alzheimer's Disease Is Related to the Composition of Gut Microbiota. *Nutrients* 2021 Jan 25;13(2):361.

(27) Tremlett H, Bauer KC, Appel-Cresswell S, Finlay BB, Waubant E. The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Ann Neurol* 2017-03;81(3):369.

(28) Dewanjee S, Vallamkondu J, Kalra RS, Puvvada N, Kandimalla R, Reddy PH. Emerging COVID-19 Neurological Manifestations: Present Outlook and Potential Neurological Challenges in COVID-19 Pandemic. *Mol Neurobiol* 2021 Jun 24;58(9):4694-4715.

(29) Wouk J, Rechenchoski DZ, Rodrigues BCD, Ribelato EV, Faccin-Galhardi LC. Viral infections and their relationship to neurological disorders. *Arch Virol* 2021 Jan 27;166(3):733-753.

(30) Kincaid HJ, Nagpal R, Yadav H. Diet-Microbiota-Brain Axis in Alzheimer's Disease. *Annals of nutrition and metabolism* 2021 Oct;77(Suppl 2):21-27.

- (31) Plotkin SS, Cashman NR. Passive immunotherapies targeting A β and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease* 2020 Oct;144:105010.
- (32) Braskie MN, Thompson PM. Understanding cognitive deficits in Alzheimer's disease based on neuroimaging findings. *Trends in cognitive sciences* 2013;17(10):510-516.
- (33) Van Dyck CH. Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biological psychiatry* 2018 Feb 15;83(4):311-319.
- (34) Athar T, Al Balushi K, Khan SA. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Mol Biol Rep* 2021 Jun 28;48(7):5629-5645.
- (35) Panza F, Lozupone M, Dibello V, Greco A, Daniele A, Seripa D, et al. Are antibodies directed against amyloid- β (A β) oligomers the last call for the A β hypothesis of Alzheimer's disease?. *Immunotherapy* 2019 Jan 01;11(1):3-6.
- (36) Bartfai T, Lees GV. Alzheimer Drug Trials: Combination of Safe and Efficacious Biologicals to Break the Amyloidosis-Neuroinflammation Vicious Cycle. *ASN Neuro* 2020-01;12.