

# Revisión actualizada de la enfermedad de Alzheimer: Un recorrido en sus aspectos más importantes, desde las bases moleculares, incluyendo teorías, métodos de diagnóstico y tratamiento, para finalizar con sus avances más prometedores.

Constanza Doll Garay, Vanessa Domínguez Torres, Isabel Gahona Rivera, Constanza Godoy Dávila,  
Ignacia Zamora Schiavetto.

Estudiantes de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile

## ABSTRACT

*Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia. Every three seconds there is a new case of AD in the world. At the moment, there is a strong debate regarding the cause and treatment of this devastating disease. With the aim of informing this debate, we provide a general overview of the main theories about the origins of AD, such as: Amyloid Cascade, tau protein, and also peptide C99—most recently suggested. In addition, the different isoforms of apolipoprotein E (ApoE) were reviewed as risk factors for AD. Finally, we summarized the latest advances in AD diagnostics and treatment.*

**Keywords:** Amyloid precursor protein; APP; Tau; ApoE; Alzheimer's disease; C99; péptido A $\beta$ ; Rivastigmine; Memantina; Donepezil; Galantamina; neurodegeneration; dementia; clinical trials; treatment; neuroscience.

*Rev. Farmacol. Chile (2022) 15 (1) 6 - 18*

## 1) Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) descrita por primera vez en 1907 por Aloisius Alois Alzheimer es una de las formas de demencia más comunes, presentándose aproximadamente en 50 millones de pacientes a nivel mundial, y se estima que en el año 2050 esta cifra ascenderá a 152 millones de pacientes <sup>1</sup>.

La EA es un tipo de demencia caracterizada por una disminución en la memoria, lenguaje y otras habilidades cognitivas que afectan el desarrollo de actividades cotidianas en las vidas de las personas de manera progresiva a medida que avanza la enfermedad <sup>2</sup>, esto conlleva grandes dificultades tanto para la persona que padece la enfermedad como para su familia y entorno cercano, además de representar un alto costo económico.

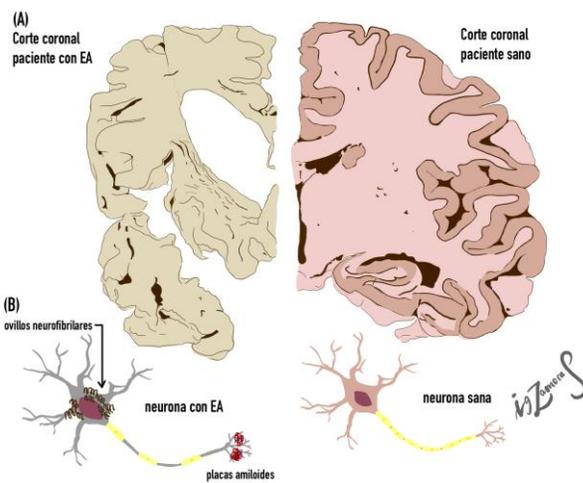
El riesgo de padecer EA incrementa con la vejez, esto se evidencia en que la prevalencia en personas menores de 65 años es de un 10-30%, en contraste con una incidencia que se duplica cada 10 años, después de los 65 años de vida <sup>3</sup>.

Existen diferentes hipótesis respecto a la causa de la EA, las hipótesis más relevantes tienen en común el análisis de dos cambios cerebrales característicos presentes en esta patología, que se cree contribuyen al daño y destrucción de las neuronas, lo que tendría como consecuencia la pérdida de memoria y otros síntomas asociados a la enfermedad de Alzheimer. Una de estas alteraciones es la acumulación de péptido  $\beta$ -amiloide extracelular, que da como resultado la formación de las conocidas placas seniles o placas amiloides. Se estima que estas interfieren con la sinapsis en la comunicación neurona-neurona y promueven la muerte celular. El segundo cambio es la acumulación anormal de la proteína Tau intra y extracelular. Estos acúmulos proteicos corresponden a los ovillos neurofibrilares, que provocan el bloqueo del transporte de nutrientes y otras moléculas esenciales al interior de las neuronas, también promueven la toxicidad en su forma extracelular, por lo que se presume que contribuyen a la muerte celular <sup>3,4</sup>.

**Corresponding Author:** Vanessa Domínguez Torres y Constanza Godoy Dávila. Larrondo 1281, Coquimbo, Chile. Phone: +56-51 2209933. E-mail: [vanessa.dominguez@alumnos.ucn.cl](mailto:vanessa.dominguez@alumnos.ucn.cl), [constanza.godoy@alumnos.ucn.cl](mailto:constanza.godoy@alumnos.ucn.cl)

Si bien se han probado diversos tratamientos para la enfermedad de Alzheimer, muy pocos de estos han demostrado tener un efecto beneficioso en el transcurso de la enfermedad. Además, el efecto que tienen estos fármacos es de todas maneras limitado, como veremos más adelante sólo permiten retrasar o enlentecer temporalmente el avance de la enfermedad, por lo que eventualmente esta continúa con su avance natural.

**Figura 1**



**Fig. 1 Encéfalo y neurona con EA comparado con encéfalo y neuronas sanos.** (A) A la izquierda se observa encéfalo de paciente con EA, se muestra atrofiado. En contraste con el encéfalo sano a la derecha. (B) Neurona de una persona con EA a la izquierda, presenta las características placas seniles y agregados neurofibrilares de tau. A la derecha se ve una neurona sana.

## 2) Materiales y Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de la enfermedad de Alzheimer, mediante la lectura de artículos científicos, los cuales comprenden desde el año 2002 hasta el año 2021. Se realizaron reuniones cada 2 semanas desde mayo hasta octubre del presente año, para discutir y comparar la información obtenida. Posterior a esto se realizó la redacción del presente artículo. Todas las fuentes de información son de origen confiable.

## 3) Resultados

### 3.1) Mecanismos moleculares involucrados en la fisiopatología de la EA.

Se revisaron los principales mecanismos moleculares postulados como responsables de producir los daños asociados a la enfermedad de Alzheimer dentro de los cuales se destaca la proteína precursora amiloide (APP), la proteína tau y la apolipoproteína E (APOE), siendo esta última un factor de riesgo para el desarrollo de esta condición. Adicionalmente se mencionan los métodos diagnósticos y se discuten algunos potenciales tratamientos para la enfermedad.

### 3.2) La Proteína Precursora Amiloide

Una de las lesiones más características en el cerebro de los pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer (EA), son las placas seniles o amiloides, cuyo carácter es extracelular, y su causa radica en la acumulación del péptido beta amiloide ( $A\beta$ ). El péptido  $A\beta$ , procede de la proteólisis secuencial de una proteína mayor, conocida como Proteína Precursora Amiloide (APP)<sup>5,6</sup>.

La APP, se sintetiza en el cromosoma 21 y es una proteína que presenta un único dominio transmembrana (tipo I), esta se expresa de forma ubicua con un gran ectodominio, y una región citoplasmática pequeña, el dominio extracelular, también comprende a su vez dos subdominios, E1 y E2, altamente conservados, los cuales, en el sistema nervioso central, se ven involucrados en la unión de metales, tales como cobre y zinc, además de heparina. Por otra parte, esta proteína posee tres isoformas principales, que se generan a través de empalmes diferenciales, estas son, en primer lugar, APP695, expresada predominantemente en neuronas, las otras dos isoformas restantes son APP751 y APP770, cuya localización es externa al sistema nervioso central, específicamente en fibroblastos y tejidos periféricos. A pesar del escaso conocimiento sobre su función no patológica, se ha reconocido que tiene importantes labores fisiológicas, principalmente en la modulación de la sinapsis y que se focalizan en los siguientes procesos: durante el desarrollo del cerebro y en la plasticidad neuronal, memoria y neuroprotección en la madurez y en el envejecimiento cerebral. Además de esto se cree que podría tener una función como factor de crecimiento<sup>6,7,8</sup>.

Para comprender cómo se involucra la APP en la EA, se debe tener en cuenta lo previamente mencionado referido al procesamiento proteolítico al cual se somete esta proteína, ya que se producen fragmentos biológicamente activos de los cuales cada uno tiene funciones específicas o incluso opuestas. Este proceso de proteólisis de la APP es mediado por vías de escisión, las cuales pueden ser de tipo canónicas y no canónicas, y a su vez la vía canónica se subdivide en procesamientos no-amiloidogénicos y amiloidogénicos<sup>9</sup>.

La vía no amiloidogénica competitiva y fisiológicamente predominante, puede ser estimulada por la actividad neuronal y sináptica, en ella la  $\alpha$ -secretasa escinde a la APP dentro de la región  $A\beta$ , liberando un gran fragmento de ectodominio secretado  $\alpha$  (APPs $\alpha$ ), y tras la acción de otra enzima llamada  $\gamma$ -secretasa, que escinde al fragmento C-terminal intracelular, se libera un segundo trozo, que corresponde a un péptido p3.<sup>8,10</sup> (Ver figura 2).

Por otro lado, las vías de escisión no-cánónicas son menos conocidas debido a que sus investigaciones aún son muy recientes. Estas se conocen como la vía  $\delta$ , la vía  $\eta$ , el clivaje meprin- $\beta$  y el clivaje de Caspasa.<sup>9</sup>

Figura 2

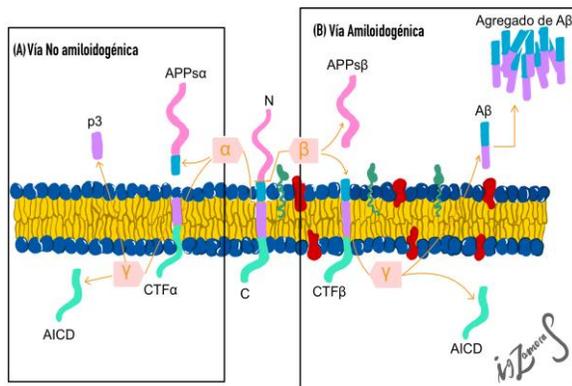
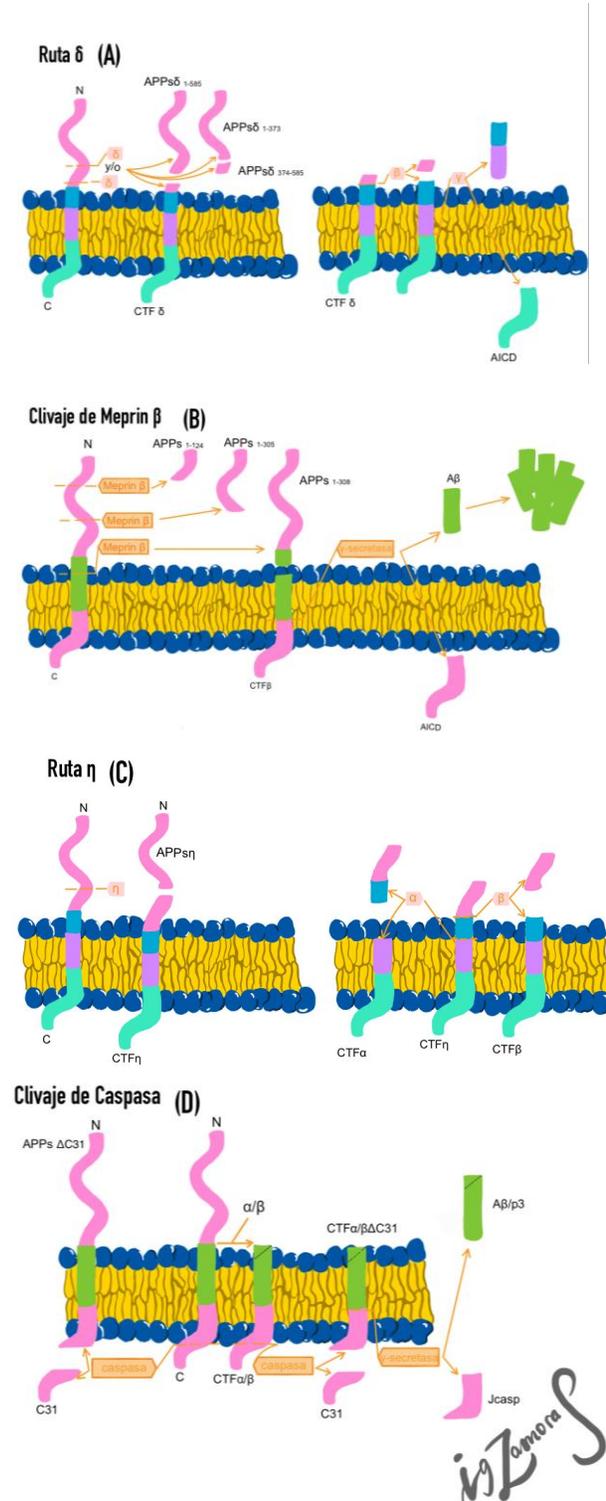


Fig 2. La vía canónica en sus dos tipos de procesamientos no amiloidogénicos y amiloidogénicos. (A) Procesamiento no amiloidogénico: se observa como la alfa secretasa realiza una escisión de la APP en dos partes correspondientes a APPs $\alpha$  y CTF $\alpha$ , esta última es finalmente escindida por la  $\gamma$ -secretasa en p3 y AICD (Metabolites APP Intracelular Fragment). (B) Procesamiento amiloidogénico: utiliza la  $\beta$ -secretasa para comenzar a escindir la APP en APPs $\beta$  y CTF $\beta$ , el cual es posteriormente escindido por la  $\gamma$ -secretasa en AICD y en el péptido  $\beta$ -amiloide el cual si se relaciona con más péptido  $\beta$ -amiloide generará un agregado conocido como placa senil, cuya formación es una de las posibles causas del alzheimer. Adaptada de: Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family<sup>9</sup> por Ignacia Zamora Schiavetto.

El procesamiento en la vía amiloidogénica, en contraste de la anterior, es iniciado por la  $\beta$ -secretasa 1 (BACE1) o BACE2, que escinden la APP en un sitio distinto, el extremo amino terminal de A $\beta$  y liberan APPs $\beta$ , que es 16 aminoácidos menor que APPs $\alpha$ , esto significa que el segundo fragmento liberado gracias a la acción de  $\gamma$ -secretasa, el péptido beta amiloide, será 16 aminoácidos mayor, y esa diferencia es la que altera sus propiedades moleculares y le da un carácter insoluble al medio extracelular, por lo que se agrega en las placas seniles. En ambos casos la proteína  $\gamma$ -secretasa, liberará un tercer fragmento conocido como AICD o dominio intracelular de APP<sup>9</sup> (Ver figura 3).

Figura 3



**Fig 3. Vía no canónica del procesamiento de APP.** (A) Ruta  $\delta$ : El clivaje de la APP por la  $\delta$ -secretasa tiene como consecuencia la producción de 3 fragmentos solubles de APPs $\delta$  y la producción del fragmento C terminal  $\delta$ , gracias al procesamiento del mismo por la  $\beta$ -secretasa y  $\gamma$ -secretasa. (B) Clivaje de Meprin  $\beta$ : El clivaje en tres sitios de la APP por la Meprin  $\beta$  produce 3 fragmentos solubles APPS<sub>1-124</sub>, APPS<sub>1-305</sub>, APPS<sub>1-308</sub>, con la obtención de este último fragmento soluble también le sigue la adquisición del fragmento C terminal  $\beta$ , el cual es clivado por la  $\beta$ -secretasa lo que tiene como consecuencia la producción de de  $\beta$  amiloide y AICD. (C) Ruta  $\eta$ : El clivaje de la APP por la  $\eta$ -secretasa produce APPs $\eta$  y CTF $\eta$ , el cual es procesado por  $\alpha$ -secretasa y  $\beta$ -secretasa lo que genera A $\eta$ - $\alpha$  o A $\eta$ - $\beta$ . (D) Clivaje de caspasas: El clivaje de la APP por las caspasas ocurre dentro del dominio intracelular para producir el dominio terminal C31 y después la obtención de Jcasp mediante el clivaje realizado por la  $\gamma$ -secretasa.

Se sabe que muchas de las mutaciones, presentes tanto en los genes de APP, como en las enzimas que la escinden, favorecen el deterioro cognitivo y desarrollo de esta patología. No obstante, recientemente se ha encontrado una mutación neuroprotectora de la variante del gen APP, que se conoce como A673T. La cual fue descubierta en la población islandesa, y reduce la escisión de BACE1 en un 40%. Lo que se traduce en una menor existencia de péptidos A $\beta$ , por lo tanto, menor agregación y a la larga, un menor deterioro cognitivo <sup>5</sup>.

### C99

Otra hipótesis relacionada con la vía amiloidogénica considera la influencia del fragmento precursor proteico amiloide de 99 aminoácidos fragmento C-terminal (C99) en EA. Esta hipótesis se basa en que la acumulación de C99 comienza incluso antes de que los niveles de A $\beta$  sean detectables, y en que se ha observado una correlación entre los niveles de C99 con la disfunción neuronal, la posterior muerte neuronal y el déficit cognitivo de los pacientes con EA <sup>11,12</sup>.

Se cree que la acumulación de C99 es causada por un aumento en la síntesis o disminución de su degradación <sup>12</sup>. APP es escindido por la enzima  $\beta$ -secretasa (BACE), originando C99 y sAPP- $\beta$ . La enzima  $\beta$ -secretasa tiene dos isoformas, BACE1 y BACE2. La isoforma BACE1 aumenta su actividad con la edad, y en consecuencia también lo hace la acumulación de C99. Los mecanismos por los cuales se encuentran aumentados los niveles de BACE1 aún se encuentran en investigación <sup>11</sup>.

A su vez, el C99 puede ser escindido por la  $\gamma$ -secretasa para generar AICD y A $\beta$ . La  $\gamma$ -secretasa esta formada por cuatro subunidades, Nicastrina, Aph1, Pen2 y presenilina. Presenilina tiene dos isoformas, la presenilina 1 y la presenilina 2. Mutaciones en las presenilinas se relacionan con un inicio temprano de la enfermedad. La ausencia de presenilinas también produce alteración de otras funciones tales como la liberación de neurotransmisores y calcio. Además, la ausencia o baja actividad de  $\gamma$ -secretasa se relaciona con toxicidad, por lo cual el uso de la inhibición de la  $\gamma$ -secretasa como blanco terapéutico es discutible <sup>11</sup>,

12. El C99 es degradado mediante la autofagia, y la vía endosoma-lisosoma, por lo tanto, un problema en esta vía va a generar una reducción de la degradación, mediante un agrandamiento del endosoma, llevando a disfunción endosomal, esto producirá una falla para eliminar los desechos neuronales, llevando a una distrofia y posteriormente a la muerte neuronal <sup>12</sup>.

Por otro lado, se produce disfunción de Membranas del Retículo endoplásmico asociada a mitocondrias (MAM, por sus siglas en inglés Mitocondria asociated ER membranes), estos se forman por la cercanía entre el RE y la mitocondria. Se cree que la acumulación de C99 ocurre de manera importante cerca del MAM, sin embargo, esto aún no ha sido probado <sup>11,12</sup>.

Se cree que la toxicidad del C99 se debe a su rol como mediador en el metabolismo del colesterol. Normalmente, los niveles de colesterol se ven afectados por el intercambio entre la membrana plasmática y el retículo endoplásmico. Además, son regulados por los dominios ricos en colesterol del Retículo endoplásmico, que mantienen la homeostasis celular a través de la esterificación del colesterol, lo que funciona como mecanismo de detoxificación mediante la atenuación de la síntesis de Novo <sup>13</sup>.

Cuando C99 es clivado por  $\gamma$ -secretasa, va a actuar como un péptido sensor de lípido que forma dominios de membrana resistentes a detergentes (DRM) en el RE, específicamente en el MAM. Cuando C99 se encuentra elevado por razones patológicas, se cree que va a tener un rol en el desequilibrio de la homeostasis de los lípidos, al causar un alza de los lípidos y un aumento de la actividad del MAM, lo que tiene como consecuencia la disrupción de la homeostasis lipídica en la célula <sup>13</sup>.

La acumulación de C99 será considerada un hallazgo temprano de la fase molecular de la enfermedad. Su mecanismo de daño está dado por una disfunción endosomal y un desequilibrio de la homeostasis de los lípidos. Se cree que existen neuronas vulnerables a la acumulación de C99, como las de la corteza frontal, las del área CA1 y del giro dentado del hipocampo, la afección de este último podría ser la causa de la degeneración hipocampal. De manera opuesta, existirán neuronas más resistentes a dicha acumulación de C99, como las presentes en la corteza occipital <sup>12,13</sup>.

### Tau

Tau es una proteína perteneciente a la familia de las MAP (proteína asociada a microtúbulos) quinasas que promueven el ensamblaje de microtúbulos y ayudan a estabilizarlos, promoviendo de esta manera el correcto funcionamiento neuronal <sup>14</sup>.

Esta proteína fue descubierta a mediados de la década del 70 por M D Weingarten, A H Lockwood, S Y Hwo, and M W Kirschner, cuando estudiaban los factores necesarios para la formación de microtúbulos, describiendo a tau como una proteína asociada a tubulina y esencial para los microtúbulos<sup>15</sup>.

La proteína tau está codificada por el gen 17. Tiene 6 isoformas según el splicing, poseen 3 o 4 dominios de unión a tubulina y una de estas isoformas solo está presente en el nacimiento (isoforma fetal)<sup>16</sup>. Está formada por 4 regiones: el dominio C terminal (controla indirectamente la unión a microtúbulos mediante fosforilación); el dominio de unión a microtúbulos; un dominio rico en prolina cargado positivamente (regula indirectamente la asociación entre tau y microtúbulos mediante fosforilación); y el dominio N terminal, el cual contiene cargas negativas<sup>17</sup>.

Las proteínas tau son reguladas por fosforilación. Al ser fosforiladas pierden afinidad por los microtúbulos, promoviendo el desensamblaje de estos. El rol que cumplen las proteínas tau es promover el ensamblaje de la tubulina para formar microtúbulos, es decir, tau ayuda a formar la carretera neuronal que permite una correcta señalización y nutrición neuronal<sup>3,14</sup>.

Las alteraciones en las proteínas tau van a afectar al citoesqueleto y al tráfico intracelular, ya que a través de los microtúbulos viajan proteínas motoras (quinasas y dineínas), que transportan materiales a los terminales axónicos, con el fin de restablecer aquellos componentes que se han liberado en la sinapsis<sup>14,18,19,20</sup>.

En la enfermedad de Alzheimer se generan ovillos neurofibrilares (NFT, por su abreviación en inglés neurofibrillar tangles) y otras inclusiones que contiene tau modificada, estas modificaciones se producen en la mayoría de los casos por fosforilaciones anormales de la proteína, las que alteran su estructura y estado conformacional.

En EA, se postulan distintas teorías que podrían explicar la pérdida de funcionalidad y neurodegeneración producida. Entre las teorías se encuentran la hiperfosforilación, oligomerización y fibrilación, estos podrían ser por procesos patológicos que inducen la desestabilización y consiguiente pérdida de funcionalidad del citoesqueleto neuronal, acción neurotóxica de tau y neurodegeneración<sup>14</sup>.

La teoría que es avalada con más fuerza es la hiperfosforilación de tau como responsable de la formación de los NFT en EA. Esta fosforilación anormal de tau podría ser el resultado del alza de las tau quinasas, o por la regulación a la baja de las tau fosfatasas o bien una

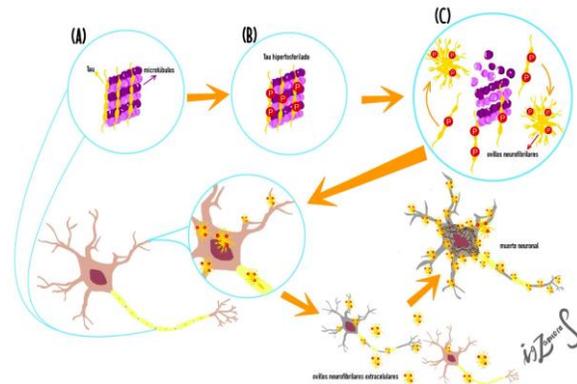
suma de ambos procesos. La hiperfosforilación impide la unión a microtúbulos y el ensamblaje de estos, por lo que tau es incapaz de mantener el citoesqueleto bien organizado en el proceso axonal<sup>14</sup>.

Los NFT son agregados de tau hiperfosforilada que se acumulan en el citoplasma neuronal periférico, en axones y dendritas. A medida que la enfermedad va avanzando estos NFT van cambiando su ubicación dentro de la neurona<sup>1</sup>.

Es probable que los tangles o agregados de proteínas tau se formen como consecuencia de su hiperfosforilación, ya que esto impide la unión de tau de a microtúbulos, produciendo su acumulación en el citosol. Las proteínas tau ya hiperfosforiladas podrían secuestrar a proteínas tau no hiperfosforiladas, impidiendo su unión a microtúbulos. Por lo tanto, hay un aumento de la inhibición de la polimerización y de la desestabilización de los microtúbulos<sup>18</sup>.

La desestabilización neuronal conlleva graves consecuencias para el encéfalo como: defectos en la transmisión sináptica, predisposición al daño neuronal y muerte celular. Esto provoca una disminución en la supervivencia neuronal. Se presume que la muerte celular es consecuencia de las inclusiones fibrilares NFT y que está correlacionada con la densidad de estos últimos<sup>14,19</sup>.

**Figura 4**



**Fig 4. Esquema explicativo de formación de tangles neurofibrilares.** A) Fase Pre-tau hiperfosforilada: Estructura de microtúbulos estabilizados por tau no hiperfosforilada. B) Fase Pre-NFT: Hiperfosforilación de proteínas tau y acumulación en la zona somatodendrítica. C) Fase NFT: Desestabilización de microtúbulos y formación de tangles que va a llevar a la muerte neuronal<sup>1</sup>.

Se presume que la hiperfosforilación de tau ocurre antes de su escisión y que la escisión de tau tiene lugar antes de la formación de NFT. Tau en procesos patológicos se

autoensamblan principalmente a través de los dominios amino terminales, responsables de la unión a microtúbulos, que en condiciones normales deberían inhibir la autoagregación, función que se presume se encuentra disminuida en las taupatías<sup>14,18, 21</sup> (Ver figura 4). Otra hipótesis es que la cascada beta amiloide precede la formación de NFT y que también influye en la iniciación de la formación de estos, secundaria a la acumulación de las placas amiloides, aunque esto es solo una teoría, pues también se postula que ambos procesos podrían ocurrir de manera simultánea<sup>19</sup>.

### ApoE

La apolipoproteína E es una proteína compuesta por 99 aminoácidos y es codificada por un gen del cromosoma 19, el cual tiene tres alelos conocidos, E2, E3 y E4. Esta proteína es relevante en la investigación de la enfermedad de Alzheimer, pues dependiendo de la isoforma expresada podría aumentar o disminuir el riesgo de padecer dicha enfermedad<sup>22, 23</sup>.

**Tabla 1**

ApoE e2	ApoE e4
<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminuye el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer.</li> <li>Tiene alta afinidad con Aβ lo que favorece su eliminación en el espacio interneuronal.</li> <li>Aumenta el riesgo de ruptura de los vasos sanguíneos amiloides.</li> <li>Ante un nivel excesivo de Aβ presentara fallas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumenta el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer.</li> <li>Acelera la progresión de la angiopatía cerebral amiloide (CAA).</li> <li>Disminuye la edad de aparición de la enfermedad de Alzheimer.               <ul style="list-style-type: none"> <li>Genotipo heterocigoto 75,5 años e2/e4.</li> <li>Genotipo homocigoto 68,8 años</li> </ul> </li> <li>Disminuye la reparación neuronal.</li> <li>Tiene baja afinidad con Aβ lo que disminuye la eliminación de esta, provocando:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución en la respuesta a inhibidores de acetilcolinesterasa.</li> <li>Disminución volumen hipocampal y aceleración de su pérdida.</li> </ul> </li> </ul>

**Tabla 1.** Comparación de las consecuencias de la expresión diferencial de APOE e2 y APOE e4.

Esta se codifica principalmente en el hígado y en el cerebro, en este último por astrocitos y microglías. La proteína ApoE interactúa con receptores de LDL para cumplir su función principal, el despeje de lipoproteínas. En el sistema nervioso central (SNC) media en el consumo y redistribución de colesterol y también tiene un rol en la reparación de neuronas dañadas<sup>22</sup>.

Respecto a los alelos, se tienen las siguientes características:

E2: Es el alelo menos común con un 8 - 11% y cumple la función de degradar el Aβ depositado en el cerebro.

E3: Es el más común con un 77% y no tiene incidencia significativa en el Alzheimer.

E4: Es el intermedio entre los 2 últimos, con un 12 - 15%, aumenta el riesgo de padecer Alzheimer de aparición tardía (>65 años) al no ser eficiente en la eliminación de la Aβ<sup>23</sup>.

En caso de presentarse el genotipo heterocigoto de ApoE e2/e4 habrá un mayor riesgo de hemorragia por angiopatía cerebral amiloide (CAA, según sus siglas en inglés), ya que el alelo e4 facilita la progresión hacia CAA y el alelo e2 aumenta el riesgo de hemorragia por cambios microangiopáticos de los vasos amiloides<sup>24</sup>.

### 3.2) Métodos de diagnóstico para EA

Existen varios métodos de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer, entre los cuales se destacan el PET SCAN, el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) y sanguíneo, pruebas genéticas y la exploración neuropsicológica.

#### PET SCAN

El PET SCAN, es una tomografía por exposición de positrones utilizada para detectar las placas de β-amiloide junto con los ovillos neurofibrilares de la proteína tau y cuantificar los resultados. Para esto utiliza el trazador radioactivo Neuraceq (18F- Florbetaben) por vía intravenosa el cual se une a las placas β-amiloide y es visible por medio de TAC. Es una prueba indolora y segura (la única restricción es en personas embarazadas). Su aplicación tiene un alto costo, lo que representa una desventaja, impidiendo su realización como procedimiento rutinario. El examen positivo al Neuraceq indica que hay placas β-amiloides moderadas a frecuentes en el paciente, que pueden ser la causa de la enfermedad. Cabe destacar que las placas β-amiloide pueden estar durante décadas en el cerebro de personas antes del desarrollo de los síntomas clásicos de EA<sup>25</sup>.

#### Análisis LCR

La punción lumbar es un método que analiza los niveles de las proteínas tau y β-amiloide en el líquido cefalorraquídeo. No es un procedimiento de rutina, se utiliza cuando hay sospecha de EA en pacientes menores de 65 años con cambios aparentes en el comportamiento tales como los trastornos del lenguaje, la pérdida de memoria y/o desorientación y así complementar el diagnóstico inicial<sup>26, 27</sup>.

#### Análisis Sanguíneo

Recientemente se ha dado a conocer un análisis de sangre que puede determinar ciertas concentraciones patológicas

de las proteínas beta amiloide y tau en la sangre. Este examen es una prueba de bajo costo por lo que podría llegar a ser un método masivo de screening para esta patología <sup>28, 29</sup>.

### Pruebas Genéticas

La prueba genética es utilizada para detectar la isoforma del gen ApoE presente en cada persona. La determinación de la isoforma de ApoE es importante para conocer el riesgo de padecer EA. Las isoformas son e2, e4 y e3 ordenadas de menor a mayor prevalencia, siendo e4 la de mayor riesgo para el desarrollo de Alzheimer de inicio tardío. Cabe destacar que este no es el único factor determinante de esta enfermedad, por lo que hay personas que aún teniendo una conformación alélica e2/e4 pueden no desarrollar la enfermedad. Este método solo nos indica el riesgo de desarrollar esta patología <sup>30</sup>.

### Exploración Neuropsicológica

La exploración neuropsicológica corresponde también a un método de diagnóstico que analiza los distintos trastornos de las funciones cerebrales que pudiesen ser producidos por enfermedad cerebral, lesiones o por un desarrollo anormal del cerebro. Se aplican métodos de la psicología cognitiva y experimental. La utilizada mayoritariamente es el MMSE (Mini-Mental State Examination, por sus siglas en inglés). Esta consiste en una prueba con un puntaje máximo de 30 puntos, en esta se realizan distintos tipos de preguntas al paciente. A menor puntaje, más grave es la situación del paciente. Es importante recalcar que esta prueba debe ser complementada con otras evaluaciones clínicas y ser mirada desde una visión global de la vida de cada paciente, para el buen diagnóstico de la enfermedad <sup>31</sup>.

### 3.3) Tratamientos

A lo largo de los años se han probado distintas drogas para curar o ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer, pese a los múltiples esfuerzos realizados todavía no se posee un tratamiento realmente efectivo.

El blanco farmacológico de preferencia durante muchos años fue la proteína  $\beta$ -amiloide (fundamentado por la hipótesis de la cascada amiloide) por lo que se realizaron diversos estudios de los cuales se obtuvieron distintos tipos de tratamientos en conjunto con ensayos clínicos, estos últimos, no han tenido un éxito significativo a excepción del Aducanumab, cuya aprobación por la FDA es reciente <sup>32</sup>. En respuesta a la ineffectividad de estos fármacos comenzaron a ser explorados otros blancos terapéuticos relacionados con otras teorías de origen de EA, a continuación, se mencionan algunos de estos.

#### 3.3.1) Tratamientos para EA enfocados en $\beta$ -amiloide

Debido a que la hipótesis de la Cascada Amiloide es una de las más antiguas y que más apoyo ha tenido, se ha convertido en una de las más estudiadas. Por lo que a continuación se detallan algunos de los tratamientos para EA enfocados en  $\beta$ -amiloide más importantes <sup>33</sup>.

#### Inhibición de la producción del péptido $\beta$ A

Estas estrategias terapéuticas se enfocan en la activación de  $\alpha$ -secretasas e inhibición de  $\beta$ -secretasas y  $\gamma$ -secretasas, las que producen el P $\beta$ A <sup>22</sup>.

Algunos ensayos clínicos están enfocados en inhibidores de BACE1 que tienen como objetivo reducir el A $\beta$  (véase tabla 2). Sin embargo, ningún inhibidor de BACE1 ha pasado los ensayos clínicos [Verubecestat (2011-2018), Lanabecestat (2014-2018)]. Otra estrategia involucra la inhibición de las  $\gamma$ -secretasas, debido a que estas intervienen en el último paso de la formación del P $\beta$ A [Tarenflurbil (2006-2008) y Semagacestat (2008-2011)] <sup>34, 35, 36</sup>.

**Tabla 2**

Droga	Mecanismo	Fase de Investigación	Desarrollador	Años	Observaciones
Verubecestat	Inhibidor BACE1	Fase III (terminado)	Merck & Co.	2011-2018	No mejoró el deterioro cognitivo en pacientes con EA y se asoció con efectos secundarios desfavorables, asociados a alteraciones psiquiátricas.
Lanabecestat	Inhibidor BACE1	Fase III (terminado)	AstraZeneca/ Eli Lilly	-2018	Presentó efectos psiquiátricos, pérdida de peso, decoloración de cabello y falta de eficacia.
Elenbecestat	Inhibidor BACE1	Fase III (terminado)	Eisai	-2018	Provocó una pérdida de volumen cerebral. Además, causó una caída transitoria de los glóbulos blancos y la elevación de las enzimas hepáticas en algunas personas.
Atabecestat	Inhibidor BACE1	Fase III (terminado)	Janssen	-2019	Presentó toxicidad hepática y elevación de las enzimas hepáticas.
Umibecestat	Inhibidor BACE1	Fase II/III (terminado)	Novartis/Amgen	2014-2020	Mostró un empeoramiento de la función cognitiva.

**Tabla 2.** Información sobre los ensayos clínicos cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de BACE1. BACE1 comienza con el procesamiento amiloidogénico que conlleva posteriormente a la formación del péptido beta amiloide. Ningún inhibidor de BACE1 ha pasado los ensayos clínicos <sup>37, 38</sup>.

En cuanto a lo anteriormente mencionado, un ejemplo del rol de la  $\gamma$ -secretasa, lo podemos evidenciar en la escisión de Notch, donde  $\gamma$ -secretasa libera un dominio intracelular de Notch (NICD) dentro del citosol, este NICD puede translocar al núcleo y regular la transcripción de genes. Por lo que, la señalización de Notch juega un papel crítico en la

comunicación de célula a célula de corto alcance durante el desarrollo, ya que controla el destino celular regulando la proliferación, supervivencia, posicionamiento y diferenciación celular<sup>39</sup>.

**Tabla 3**

Droga	Mecanismo	Fase de Investigación	Desarrollador	Años	Observaciones
Semagacestat	Inhibidor $\gamma$ -secretasa	Fase III (Descontinuado)	Eli Lilly	2008-2011	Muestra poca selectividad, débil penetración de la barrera hematoencefálica e inducción de problemas cognitivos.
Tarenflurbit	Inhibidor $\gamma$ -secretasa	Fase III (Descontinuado)	Myriad genetics	2006-2008	Muestra poca selectividad, débil penetración de la barrera hematoencefálica e inducción de problemas cognitivos.
Begacestat	Inhibidor $\gamma$ -secretasa	Fase I (Descontinuado)	Pfizer	2007-2010	Se desconoce la razón de la terminación de este estudio.

**Tabla 3.** Ensayos clínicos enfocados en la inhibición de las enzimas  $\gamma$ -secretasas. Las  $\gamma$ -secretasas intervienen en el último paso de la formación del P $\beta$ A. Todos estos ensayos clínicos fueron descontinuados debido a que estas proteasas son un agente importante en diversos procesos metabólicos fisiológicos, por lo que su completa inhibición provoca efectos adversos. La  $\gamma$ -secretasa principalmente participa en la proteólisis intramembranosa de proteínas de membrana de tipo I. En este sentido, la  $\gamma$ -secretasa escinde numerosas proteínas funcionalmente importantes, como APP, Notch, E-cadherin, ErbB4, CD44, tirosinasa, TREM2 y Alcadein entre otros, esto demuestra de que la  $\gamma$ -secretasa participa en diversas actividades biológicas.

### Inmunoterapias anti- $\beta$ A

Este tratamiento es una posible solución para disminuir la citotoxicidad que padecen pacientes con EA vinculada a los agregados del P $\beta$ A. A través de este tratamiento se pretende eliminar los agregados amiloides que reconocen sitios específicos de la secuencia del P $\beta$ A 1-42, promoviendo su degradación por la activación del sistema inmune, mediante la utilización de anticuerpos. Existen dos tipos de inmunoterapias<sup>22</sup>. Las cuales son:

**Inmunización activa:** Este tipo de inmunización radica en la estimulación de las células T, células B y la respuesta inmunitaria a través de la activación de la capacidad fagocítica de la microglía. Sus primeros ensayos clínicos se basaron en la terapia AN-1792 (1999-2004), la cual tenía como objetivo promover la producción de anticuerpos, para esto los pacientes recibieron la inyección del Péptido $\beta$ A 1-42 con un adyuvante. Los resultados de esta inmunoterapia fueron negativos y se vinculó a procesos inflamatorios. Sin embargo, evidenció estrategias como el uso de los epítopes  $\beta$ A 1-6 o  $\beta$ A 1-15, que logran inducir la producción de anticuerpos sin provocar inflamación, al igual que originó un epítipo modificado conocido como CAD106 (2008-2019), el cual incrementa la respuesta

inmune mediante el acoplamiento del epítipo  $\beta$ A 1-6 a una proteína<sup>22, 40</sup> (véase tabla 4).

**Tabla 4**

Droga	Mecanismo	Fase de Investigación	Desarrollador	Años	Observaciones
AN1792	Vacuna A $\beta$	Fase IIa (Descontinuado)	Janssen, Pfizer	1999-2004	Produjo resultados negativos en la remoción del P $\beta$ A del cerebro y se asoció a procesos inflamatorios.
CAD106	Vacuna A $\beta$	Fase III (Inactivo)	Novartis	2008-2019	Pausado por problemas de financiamiento.
UB-311	Vacuna A $\beta$	Fase III	United Neuroscience	2010- Hoy	El estudio sigue en proceso.
ACI-24	Vacuna A $\beta$	Fase II	AC Immune	2002-2024	El estudio sigue en proceso.

**Tabla 4.** Ensayos clínicos relacionados al tratamiento de la inmunización activa, cuyo objetivo es producir anticuerpos que tengan de blanco al péptido beta amiloide. Algunos de estos, como AN1792 y CAD106, han demostrado causar efectos asociados a procesos inflamatorios. Los estudios más recientes, como UB-311 y ACI-24 buscan regular o incluso no activar a las células proinflamatorias.

**Inmunización pasiva:** Este tipo de inmunización implica la administración pasiva mediante anticuerpos monoclonales dirigidos contra  $\beta$ A, quienes actúan cuando el anticuerpo ha cruzado la barrera hematoencefálica. Su administración por vía intravenosa consigue una respuesta inmunitaria anti- $\beta$ A sin una reacción proinflamatoria. Es uno de los enfoques más prometedores, ya que según los resultados preliminares de los estudios en curso reduce la carga amiloidogénica neuronal y mejora los déficits cognitivos<sup>22, 40</sup>.

**Tabla 5**

Droga	Mecanismo	Fase de Investigación	Desarrollador	Años	Observaciones
Solanezumab	A $\beta$ -específico mAb	Fase III	Eli Lilly	2002-Hoy	El estudio sigue en proceso.
Gantenerumab	A $\beta$ -específico mAb	Fase III	Roche/Genentech	2010-Hoy	El estudio sigue en proceso.
Crenezumab	A $\beta$ -específico mAb	Fase II (*2019)	Roche/AC Immune.	2011-Hoy	El estudio sigue en proceso.
Donanemab	A $\beta$ -específico mAb	Fase III	Eli Lilly	2012-2023	El estudio sigue en proceso.
Bapineuzumab	N-terminal Ab	Fase III (Descontinuado)	Janssen/Pfizer	2006-2012	No se obtuvo ningún beneficio.
AAB-003 (PF-05236812)	A $\beta$ -específico mAb	Fase II (Descontinuado)	Janssen/Pfizer	2010-2014	No se obtuvo ningún beneficio o cambio en el LCR A $\beta$ , ARIA y micro hemorragias.
Aducanumab	A $\beta$ -específico mAb	Fase IV (Terminado)	Biogen Inc.	2012-2021 (Aprobado)	Terminado y aprobado por la FDA.

**Tabla 5.** Ensayos clínicos relacionados al tratamiento de la inmunización pasiva asociada a anticuerpos monoclonales. Si bien algunos de estos ensayos clínicos han sido suspendidos, otros siguen en investigación hasta el día de hoy como lo es el caso de Gantenerumab y Crenezumab. El Aducanumab es el primer medicamento de este tipo aprobado por la FDA para el tratamiento contra el Alzheimer, aunque sigue bajo vigilancia.

Entre los ensayos clínicos que se realizaron en esta terapia, hay que destacar el Aducanumab, que es el tratamiento más reciente aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA), el lunes 7 junio del 2021. Es un anticuerpo monoclonal humano que se une con alta afinidad a agregados de  $\beta A$  y placas y fibrillas amiloides insolubles, promoviendo su eliminación por fagocitosis mediada por el receptor Fc.

Sin embargo, a pesar de eliminar eficientemente las placas amiloides, el efecto de ralentizar el deterioro cognitivo es menos claro y de un nivel muy menor<sup>32</sup>.

Debido a esto y a la alta probabilidad de efectos adversos graves, como ARIA, por sus siglas en inglés “Amyloid Related Imaging Abnormalities”, entre estos, el edema cerebral vasogénico, la aprobación de este tratamiento es de carácter controversial.

Hasta la fecha de hoy, 24 de octubre de 2021, a pesar de estar aprobado por la FDA en EE.UU, muchas de las instituciones de ese país se niegan a utilizar este medicamento en el tratamiento de sus pacientes. Con respecto al resto del mundo; el segundo país en aprobarlo corresponde a Emiratos Árabes Unidos y se espera que la EMA Europea tome una decisión al respecto en el último trimestre de este año, 2021.

Además de las terapias ya mencionadas, existen otros tipos, tales como la inhibición, disociación de agregados del  $P\beta A$  y degradación del  $P\beta A$  por interacción con ApoE, entre otras<sup>22</sup>.

### 3.3.2) Tratamientos no enfocados en beta-amiloide

#### Inhibidores de la colinesterasa

En EA hay una disminución en la concentración de acetilcolina, por lo que podemos interpretar la EA como una disfunción colinérgica cortical, por lo tanto, uno de sus tratamientos busca aumentar los niveles de ACh. Esto se fundamenta en la hipótesis colinérgica, la cual postula que el déficit de ACh estaría causado por una reducción de la acetilcolina presináptica y la neurodegeneración de los núcleos basales de Meynert, que están encargados

El calcio intracelular en niveles muy elevados provoca excitotoxicidad, disfunción sináptica, deterioro de la memoria y muerte neuronal, por esto los NMDAR se

principalmente de la síntesis de ACh. La ACh posee una función esencial en procesos cognitivos como la memoria, atención y aprendizaje<sup>1, 4, 41</sup>.

Una estrategia para mejorar la función cognitiva es incrementar los niveles de ACh al inhibir la colinesterasa, esto va a generar una mayor disponibilidad del neurotransmisor. Este tipo de tratamiento conlleva una mejoría en la neurotransmisión colinérgica en el SNC, lo que provoca una mejora cognitiva, al menos durante el primer año de tratamiento, pero la enfermedad sigue su curso normal<sup>1, 4, 42</sup>. En Estados Unidos se encuentran aprobados por la FDA 3 inhibidores de la colinesterasa: Donepezil, Rivastigmina y Galantamina.

**Tabla 6**

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos Adversos
Donepezil	Se une de manera reversible a la acetilcolinesterasa e inhibe de esta manera la hidrólisis de ACh.  También se ha propuesto que produce un alza de los receptores nicotínicos en las neuronas corticales.	El medicamento es generalmente bien tolerado, produce efectos colinérgicos leves en el sistema gastrointestinal (tales como náusea, diarrea, vómitos).  Otros efectos comunes incluyen insomnio, dolor muscular, fatiga, anorexia. Estos son más frecuentes a mayores dosis, y suelen resolverse a las 3 semanas de uso.
Rivastigmine	Inhibidor pseudo irreversible de la acetilcolinesterasa, se une a los dos sitios activos de esta.	Tiene dos presentaciones por lo que puede administrarse vía oral o mediante parches.  La administración oral de rivastigmine se asocia a efectos adversos tales como náusea, vómitos, indigestión, astenia, anorexia, y pérdida de peso.  En la vía transdérmica el fármaco es absorbido a través de la piel. Esta forma tiene una mejor tolerancia y permiten entregar menores dosis, en comparación a las píldoras, lo que se relaciona a sus menores efectos adversos.
Galantamine (GAL)	Actúa como inhibidor competitivo de acetilcolinesterasa y también puede unirse alostéricamente a los receptores de nicotínicos activándolos.	Los efectos adversos más comunes son mareos, náuseas, vómito, diarrea, anorexia, pérdida de peso, confusión, insomnio. Rara vez se presenta bradicardia.

**Tabla 6.** Fármacos aprobados por la FDA que actúan como inhibidores de colinesterasa<sup>1, 41, 42, 43, 44, 45</sup>.

#### Inhibidores de receptores glutamatérgicos NMDA

En la EA hay una liberación excesiva de glutamato causando sobreactividad de los receptores NMDA. La estimulación de los receptores NMDA produce la entrada de  $Ca^{2+}$ , esto produce un aumento del glutamato que causa una entrada anormalmente alta de calcio a las neuronas postsinápticas<sup>46</sup>.

vuelven un blanco terapéutico para tratar los síntomas de la EA<sup>1, 4, 46</sup>. El fármaco empleado es Memantina, un antagonista no competitivo de baja afinidad de glutamato

que bloquea los canales NMDA, impidiendo así el ingreso excesivo de calcio y los efectos patológicos provocados por un glutamato excesivo y consecuente ingreso masivo de calcio a las neuronas <sup>4, 46</sup>. Este fármaco se encuentra aprobado por la FDA para tratar la EA moderada a severa <sup>1</sup>.

La memantina es un fármaco que tiende a ser bien tolerado, sus efectos adversos más frecuentes son: mareos, dolor de cabeza, confusión, diarrea, constipación. También puede producir fatiga, hipertensión, aumento de peso, comportamiento agresivo e incontinencia urinaria <sup>47</sup>.

### Tau

Se cree que una de las causas principales de la neurodegeneración en la EA es la hiperfosforilación de tau y sus agregados que forman los NFT. Por lo tanto, uno de los blancos es la disminución de la fosforilación al disminuir las tau quinasas, y la activación de vías fosfatasa. Por ejemplo, una de las proteínas que se encargan de la fosforilación de tau es la glycogen synthase kinase 3 (GSK3), que es uno de los blancos de este tipo de tratamiento para reducir la agregación de tau y de esta manera reducir la progresión de la EA <sup>1, 41</sup>. Al inhibir dicha proteína se espera poder reducir la hiperfosforilación de

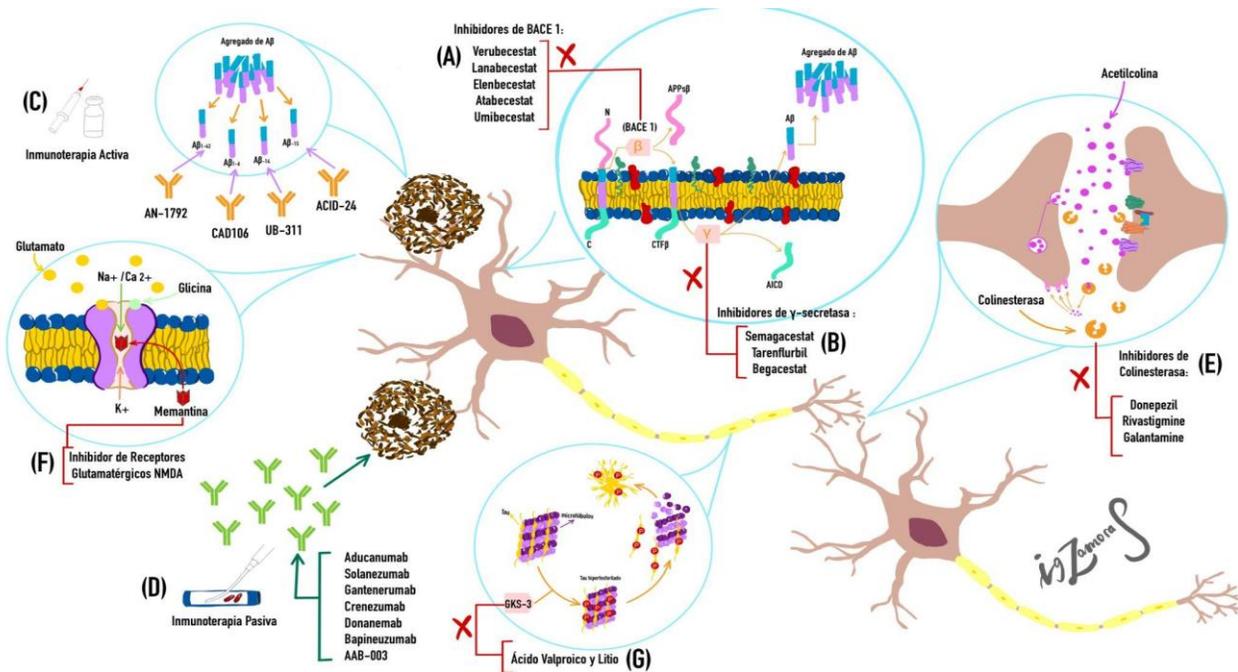
proteínas tau, para esto se utilizan fármacos como el ácido valproico o litio <sup>1</sup>. Otro blanco de este tipo de terapias es aumentar las vías de degradación de tau, estas van a ser la ubiquitinación y posterior degradación en proteosoma, o degradación en lisosomas <sup>18</sup>.

### Antiinflamatorios No Esteroides

Otro de los posibles mecanismos de daño en la enfermedad de Alzheimer es la neuroinflamación. Esta se basa en que la activación de la microglía estaría involucrada en la formación de lesiones en la enfermedad de Alzheimer al inducir la producción de citoquinas proinflamatorias, prostaglandinas, interleucinas y factor necrótico tumoral <sup>4</sup>.

El tratamiento con AINES se basa en intentar controlar la respuesta de neuroinflamación que se produce en los pacientes con Alzheimer, evitando la generación de más daño. El tratamiento busca inhibir la vía de la ciclooxigenasa (COX) con el fin de evitar los mediadores de la inflamación producidos por esta <sup>4, 48</sup>. Sin embargo, el tratamiento con distintos AINES no demostró tener resultados favorables <sup>1</sup>.

Figura 5

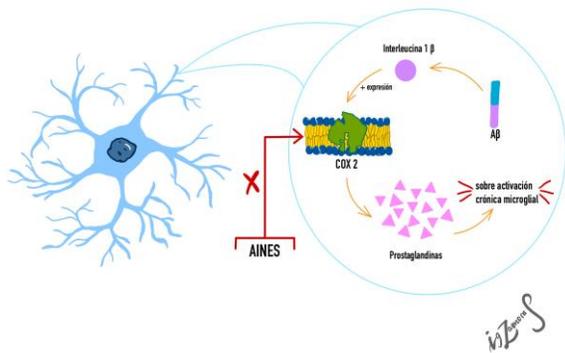


**Figura 5.** Esquema resumen de tratamientos para la EA. (A) Inhibidores de BACE 1: buscan inhibir a la enzima beta-secretasa 1 y de esta forma disminuir la producción de Aβ. (B) Inhibidores de γ-secretasa: esta enzima participa en el último paso de la formación de Aβ, por lo tanto su inhibición

contribuye a evitar la presencia de dicho péptido. (C) Inmunoterapia activa: a través de la unión de un anticuerpo monoclonal a las placas seniles, promueve la activación de la capacidad fagocítica de la microglía, estimulando una respuesta inmunitaria a través de células T y B. (D) Inmunoterapia pasiva: administración pasiva de anticuerpos monoclonales

anti  $\beta$ A, similar a la inmunoterapia activa estimula una respuesta inmune fagocítica. (E) Inhibidores de colinesterasa: conllevan una menor degradación de Ach, por lo tanto, una mayor concentración de esta en la hendidura sináptica, aumentando las posibilidades de su unión al receptor y mejorando así la neurotransmisión colinérgica. (F) Inhibidor de receptores glutamatérgicos NMDA: el fármaco Memantina bloquea el canal NMDA, provocando una disminución en la entrada de calcio, por lo tanto, los efectos tóxicos del calcio intracelular excesivo no se producirán. (G) Ácido Valproico y Litio: inhiben la proteína GSK3, disminuyendo de esta manera la fosforilación de tau y la formación de agregados de tau hiperfosforilado. <sup>1, 4, 18, 22, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48.</sup>

**Figura 6**



**Figura 6.** Esquema explicativo del tratamiento Antiinflamatorio para la EA. Los antiinflamatorios no esteroidales (AINES) contribuyen al control de la respuesta neuroinflamatoria presente en los pacientes con EA, evitando así la generación de más daño. En la figura se muestra como la IL1- $\beta$ , que actúa en el proceso de proteólisis de APP hacia A $\beta$ , aumenta la expresión de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX 2), esta última posee un papel fundamental activación microglial, que adquiere un carácter crónico y desproporcionado en esta patología. Es por ello que la inhibición de la enzima COX 2 mediante AINES, evita que se secreten moléculas proinflamatorias y con ello la activación microglial que resulta de la acción de estas citoquinas <sup>1, 4, 48.</sup>

## Conclusiones

La enfermedad del Alzheimer, como se ha evidenciado anteriormente ha sido fuertemente estudiada, pero a pesar de su constante investigación siguen existiendo diversas incógnitas, como es el caso de la patogenia de esta enfermedad. La incapacidad de encontrar una causa certera para esta enfermedad nos hace buscar con mayor insistencia métodos de diagnóstico, para poder detectarla en estadios tempranos y tratamientos eficientes para hacer que su progresión no sea tan rápida, como sin tratamiento lo sería.

Mediante el desarrollo de investigaciones en distintos tipos de terapias tales como las mencionadas en este trabajo y gracias a las incansables búsquedas por avanzar en encontrar un tratamiento que pueda disminuir, ralentizar o

curar la enfermedad de Alzheimer, es que paulatinamente se ha progresado y logrado obtener avances en terapias como el Aducanumab, que, si bien aún está siendo monitoreado, es un paso completamente significativo para el estudio del Alzheimer.

## Agradecimientos

Queremos agradecer de manera especial y con gran afecto a nuestro querido profesor e investigador Dr Victor Bustos, él fue nuestra fuente de inspiración y motivación en todo este proceso, sin él nada de esto sería posible. Gracias por guiarnos en el camino del entendimiento de la enfermedad de Alzheimer. Igualmente agradecer la gestión y apoyo de la Dra. Paola Haeger quien creyó en nuestro potencial lo que nos permitió desarrollar este trabajo.

## Referencias

- Breijyeh, Z., & Karaman, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* (Basel, Switzerland) [Internet] 2020 [Consultado en 25 de julio] 25(24), 5789. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7764106/> <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*[Internet] 2016 [Consultado 9 oct 2021] 12(4), 459–509. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27570871/> <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>
- Eratne, D., Loi, S. M., Farrand, S., Kelso, W., Velakoulis, D., & Looi, J. C. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australasian psychiatry : bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* [Internet] 2018 [Consultado 9 oct 2021] 26(4), 347–357. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29614878/> <https://doi.org/10.1177/1039856218762308>
- Yiannopoulou, K. G., & Papageorgiou, S. G. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *Journal of central nervous system disease, [Internet]*, 2020 [Consultado en 25 de julio 2021] 12, 1179573520907397. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7050025/> <https://doi.org/10.1177/1179573520907397>
- Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. [Internet]. 2012 [Consultado 17 Ago 2021] ;488(7409):96–9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature11283>.
- Guénette S, Strecker P, Kins S. APP protein family signaling at the synapse: Insights from intracellular APP-binding proteins. *Front Mol Neurosci*. [Internet]. 2017 [Consultado 18 Ago 2021];10:87. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2017.00087/full>
- Donoso, A. La enfermedad de Alzheimer. *Rev chil neuro-psiquiatr*. [Internet] 2003 [Consultado 17 Ago 2021]; 41:13–22. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-92272003041200003](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272003041200003)
- Nalivaeva NN, Turner AJ. The amyloid precursor protein: a biochemical enigma in brain development, function and disease. *FEBS Lett*. [Internet]. 2013 [Consultado 20 Ago 2021];587(13):2046–54. Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.febslet.2013.05.010>
- Müller UC, Deller T, Korte M. Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family. *Nat Rev Neurosci*. [Internet]



- 2017 [Consultado 23 Ago 2021];18(5):281–98. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrn.2017.29>
10. Gra Menéndez S, Padrón Pérez N, Llibre Rodríguez J de J. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Rev cuba investig bioméd.nature* [Internet]. 2002 [Consultado 25 Ago 2021];21(4):253–61. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002002000400006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000400006)
  11. Pera, M. Montesinos, J. Larrea, D. Agrawal, R. Velasco, K. Stavrovskaya, I. Yun, T. Area-Gomez, E. Chapter Nine - MAM and C99, key players in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *International Review of Neurobiology* [Internet] 2020 [Consultado 26 sep 2021] Volume 154, 2020, Pages 235-278. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0074774220300477?via%3Dihub> <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.03.016>
  12. Pulina, M. Maya, H. Haroutunian, V. Greengard, P. Bustos, V. C99 selectively accumulates in vulnerable neurons in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia The Journal of the Alzheimer's Association* [Internet] 2020 [Consultado 3 oct 2021] Volume 16, Issue 2 Pages 273-282. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2019.09.002> <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.09.002>
  13. Montesinos, J., Pera, M., Larrea, D., Guardia-Laguarta, C., Agrawal, R. R., Velasco, K. R., Yun, T. D., Stavrovskaya, I. G., Xu, Y., Koo, S. Y., Snead, A. M., Sproul, A. A., & Area-Gomez, E. The Alzheimer's disease-associated C99 fragment of APP regulates cellular cholesterol trafficking. *The EMBO journal* [Internet] 2020 [Consultado 3 oct 2021] 39(20), e103791. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865299/> <https://doi.org/10.15252/embj.2019103791>
  14. Kolarova, M. García-Sierra, F. Bartos, A. Ricny, J. Ripova, D. "Structure and Pathology of Tau Protein in Alzheimer Disease", *International Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. vol. 2012 Article ID 731526, 13 pages, 2012. [Consultado 17 agosto 2021] Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijad/2012/731526/>
  15. Weingarten, M. D., Lockwood, A. H., Hwo, S. Y., & Kirschner, M. W. A protein factor essential for microtubule assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet], 1975 [Consultado 12 de septiembre 2021], 72(5), 1858–1862.. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC432646/> <https://doi.org/10.1073/pnas.72.5.1858>
  16. Iqbal, K., Liu, F., Gong, C. X., & Grundke-Iqbal, I. (2010). Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Current Alzheimer research* [internet], 10(10) [Consultado 13 junio 2021] 7(8), 656–664. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20678074/> <https://doi.org/10.2174/156720510793611592>
  17. Metcalfe, M. J., & Figueiredo-Pereira, M. E. Relationship between tau pathology and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, [Internet] 2010. Consultado 4 de agosto 2021] 77(1), 50–58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20101714/> <https://doi.org/10.1002/msj.20163>
  18. Yoshiyama, Y., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. Therapeutic strategies for tau mediated neurodegeneration. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, [Internet], 2013 [consultado 17 de agosto 2021] 84(7), 784–795. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3912572/> <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303144>
  19. Hung, A. S. M., Liang, Y., Chow, T. C. H., Tang, H. C., Wu, S. L. Y., Wai, M. S. M., & Yew, D. T. (). Mutated tau, amyloid and neuroinflammation in Alzheimer disease—A brief review. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*, [Internet] 2016 [Consultado 17 de agosto 2021] 51(1), 1–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0079633615300073> doi:10.1016/j.proghi.2016.01.001
  20. Lodish, H. Berk, A. Kaiser, C. Krieger, M. Bretscher, A. Ploegh, H. Amon, A. Organización y movimiento celular II: microtúbulos y filamentos intermedios. En: Jimenez, C. *Biología celular y molecular*. Séptima edición. Madrid: editorial médica panamericana; 2019. p. 821-872.
  21. Wang, J. Z., Xia, Y. Y., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. . Abnormal hyperphosphorylation of tau: sites, regulation, and molecular mechanism of neurofibrillary degeneration. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* [Internet]. 2013,. [Consultado 17 de agosto 2021] 33 Suppl 1, S123–S139 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22710920/> DOI: 10.3233/JAD-2012-129031
  22. López-Camacho PY, Guzmán-Hernández RN-H, González VHH, Muñoz JED, García-Sierra F, Basurto-Islas. G. Investigación y terapias en la enfermedad de Alzheimer basadas en beta amiloide y tau. *Arch - Inst nac neurol neurocir.* [Internet] 2017 [Consultado 17 oct 2021] 22(2):72–88. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2017/ane172g.pdf>
  23. García, A. M., . La apolipoproteína E: el polimorfismo genético y su relación con los cambios metabólicos, los hábitos alimenticios y el origen étnico. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. 2003 [citado el 17 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v10n4/10n4a3.pdf>
  24. Laws SM, Hone E, Gandy S, Martins RN. Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. *J Neurochem* [Internet]. 2003 [Consultado 15 oct 2021] ;84(6):1215–36. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1471-4159.2003.01615.x> <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01615.x>
  25. Schilling LP, Zimmer ER, Shin M, Leuzy A, Pascoal TA, Benedet AL, et al. Imaging Alzheimer's disease pathophysiology with PET. *Dement Neuropsychol* [Internet]. 2016 [Consultado 17 oct 2021];10(2):79–90. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/dn/a/bqTVYqHGvGtMDmzWL6Rx4yC/?lang=en&format=html>
  26. Una punción lumbar permite determinar el riesgo de tener enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy de forma precoz [Internet]. *Clinicbarcelona.org*. [citado el 17 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/noticias/una-puncion-lumbar-permite-determinar-el-riesgo-de-tener-enfermedad-de-parkinson-y-demencia-con-cuerpos-de-lewy-de-forma-precoz>
  27. Burés E. Una punción lumbar puede detectar el Alzheimer de forma precoz [Internet]. *Crónica Global*. 2019 [citado el 17 de octubre de 2021]. Disponible en: [https://cronicaglobal.elespanol.com/vida/puncion-lumbar-detectar-alzheimer-forma-precoz-276579\\_102.html](https://cronicaglobal.elespanol.com/vida/puncion-lumbar-detectar-alzheimer-forma-precoz-276579_102.html)
  28. Fyfe I. Closer to a blood test for Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*[Internet]. 2020[Consultado 12 oct 2021] 16(5), 241. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203395/> <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0347-1>
  29. Hampel H, O'Bryant SE, Molinuevo JL, Zetterberg H, Masters CL, Lista S, et al., editores. Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic. *Nature Reviews: Neurology* [Internet]. 2018 [Consultado 16 oct 2021] 14, p. 639–652. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41582-018-0079-7> <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-018-0079-7>
  30. Guerra A, Raggio V, Esperón P, Fraga L, Valiño J, Pisano Sánchez A, et al. Polimorfismos de ApoE y daño vascular en diabéticos tipo 2. *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 2013 Sep [citado 16 Oct 2021] ; 29( 3) : 137-146. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902013000300002&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902013000300002&lng=es).
  31. Arevalo-Rodríguez I, Smailagic N, Roqué I Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [Consultado 17 Oct 2021] ;(3):CD010783. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010783.pub2/full>
  32. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature* [Internet]. 2016 [Consultado 26 Ago 2021];537(7618):50–6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature19323>

33. De Strooper B, Karran E. The cellular phase of Alzheimer's disease. *Cell* [Internet]. 2016 [Consultado 10 Ago 2021] ;164(4):603–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26871627/>
34. Liu P-P, Xie Y, Meng X-Y, Kang J-S. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduct Target Ther.* [Internet]. 2019 [Consultado 25 Ago 2021];4(1):29. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-019-0063-8>
35. FlurizanTM [Internet]. Alzforum.org. [Citado 27 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.alzforum.org/therapeutics/flurizan>
36. Semagacestat: Exacerbation of psoriasis (first report) in an elderly patient: case report. *React Wkly.* [Internet]2013[Consultado 27 Ago 2021];1449(1):29–29. Disponible en:<https://www.alzforum.org/therapeutics/semagacestat>
37. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet] [Consultado 20 oct 2021]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/>
38. FBRI LLC. Alzforum.org [Internet] [Consultado 22 oct 2021]. Recuperado de: <https://www.alzforum.org/>
39. Zhang, X., Li, Y., Xu, H., & Zhang, Y. W. The  $\gamma$ -secretase complex: from structure to function. *Frontiers in cellular neuroscience* [Internet] 2014 [Consultado 29 de oct 2021] 8, 427. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4263104/> <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00427>
40. Barrera-Ocampo A, Lopera F. Inmunoterapia beta-amiloide: ¿la esperanza para la enfermedad de Alzheimer? *Colomb Med.*[Internet]. 2016[Consultado 25 Ago 2021];47(4):203–12. Disponible en:[http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-95342016000400203&script=sci\\_arttext&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-95342016000400203&script=sci_arttext&tlng=es)
41. Weller, J., & Budson, A.. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, [Internet], 2018 [Consultado en 13 de junio 2021] 7, F1000 Faculty Rev-1161. Diponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30135715/> <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
42. Giacobini E. . Cholinesterase inhibitors stabilize Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet] 2020 [Consultado 30 jul 2021] 920, 321–327. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11193171/> <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06942.x>
43. Kumar A, Gupta V, Sharma S. Donepezil. *StatPearls* [Internet]. 2021 [Consultado 24 oct. 2021] Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257/>
44. Scott, L. J., & Goa, K. L. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs* [Internet] 2000 [Consultado 24 oct 2021] 60(5), 1095–1122. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11129124/> <https://doi.org/10.2165/00003495-200060050-00008>
45. Prvulovic, D., Hampel, H., & Pantel, J. Galantamine for Alzheimer's disease. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* [Internet] 2010 [Consultado 24 oct. 2021] 6(3), 345–354. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20113148/> <https://doi.org/10.1517/17425251003592137>
46. Olivares, D., Deshpande, V. K., Shi, Y., Lahiri, D. K., Greig, N. H., Rogers, J. T., & Huang, X. N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *Current Alzheimer research* [Internet] 2012 [Consultado 15 ago 2021] 9(6), 746–758. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21875407/> <https://doi.org/10.2174/156720512801322564>
47. Kuns B, Rosani A, Varghese D. Memantine. *StatPearls* [Internet]. 2021 [Consultado 24 oct 2021] Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/>
48. Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., Jacobs, A. H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R. M., Herrup, K., Frautschy, S. A., Finsen, B., Brown, G. C., Verkhratsky, A., Yamanaka, K., Koistinaho, J., Latz, E., Halle, A., Petzold, G. C., ... Kummer, M. P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, [Internet] 2015 [consultado 20 jul 2021] 14(4), 388–405. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5909703/> [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)