



# PERSPECTIVAS DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Autor: Gabriel Perdiguero Márquez

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es una demencia de tipo cortical, en la que aparece un deterioro persistente y progresivo de las funciones cerebrales superiores, entre las que destacan las alteraciones de la memoria, el lenguaje y la orientación temporal y espacial.

### Etiología

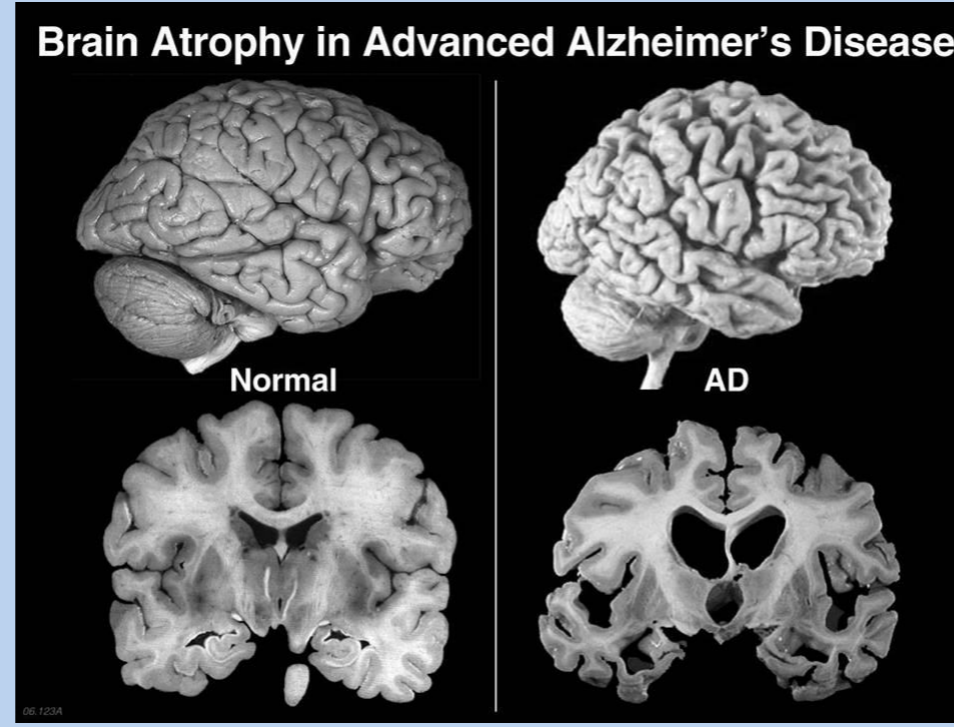
Todavía no se conoce la causa exacta de la enfermedad  
 Alteraciones en el gen de la proteína amiloide  
 Mutaciones en el gen APOE predisponen al Alzheimer  
 Algunos factores de riesgo pueden ser:  
 Diabetes  
 Infección virus herpes simple tipo I

## RASGOS MACROSCÓPICOS:

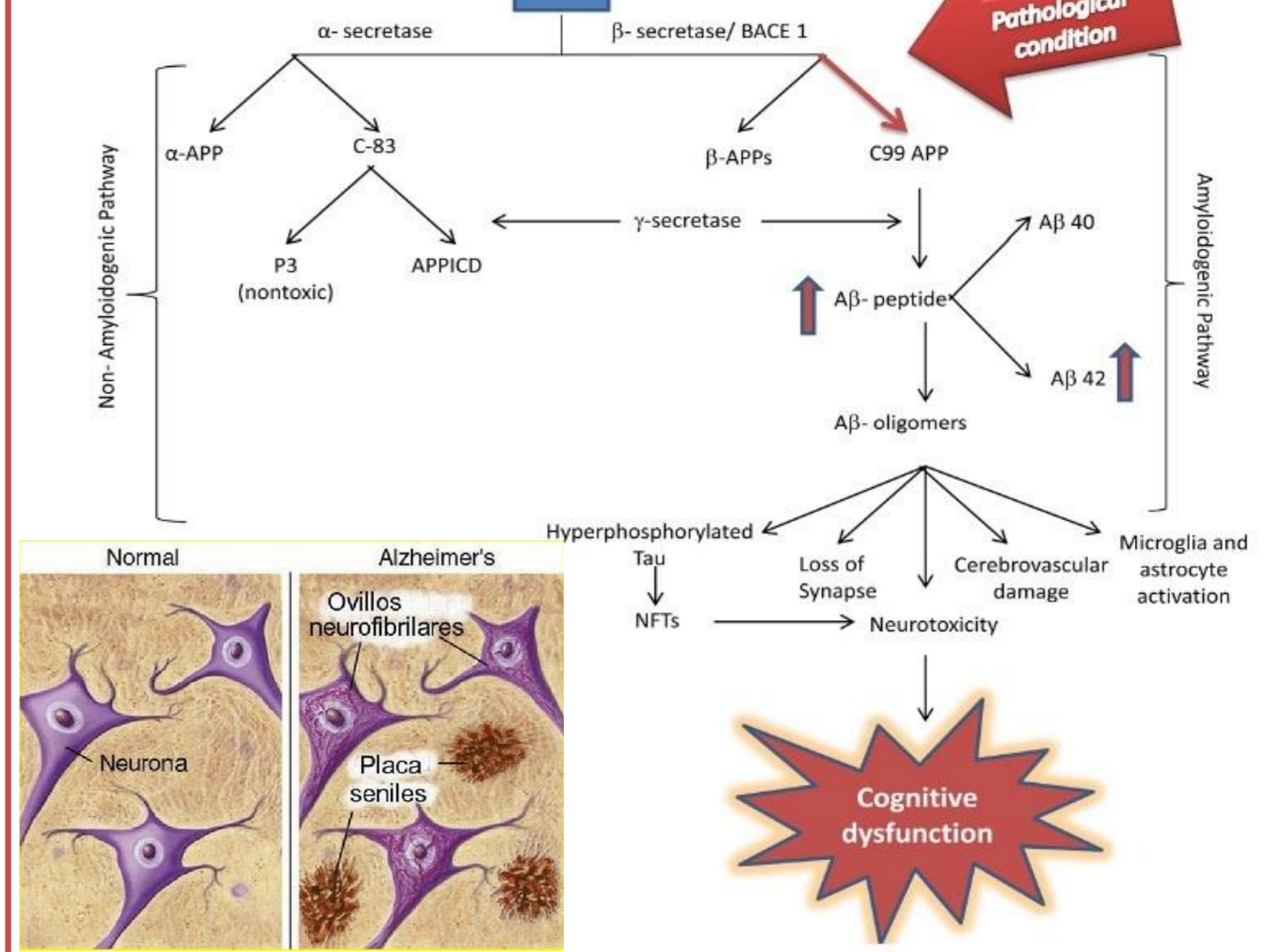
- Atrofia cerebral, circunvoluciones atróficas y Dilatación de ventrículos cerebrales

## RASGOS MICROSCÓPICOS:

- Placas  $\beta$ -amiloides
- Ovillos neurofibrilares



## FISIOPATOLOGÍA



## DIAGNÓSTICO (Se siguen los criterios de: DSM-V y NINCDS-ADRDA)

### Técnicas de imagen:

- Técnicas de imagen estructural:
  - Resonancia magnética
  - Tomografía computarizada
  - Resonancia magnética con tensor de difusión
- Técnicas de imagen funcional:
  - Resonancia magnética funcional:
    - CASL: mide la perfusión cerebral
    - BOLD: nivel de captación de oxígeno
  - SPECT ( mide la perfusión cerebral, medida indirecta del metabolismo)
  - $^{18}\text{F}$ FDG-PET ( refleja el metabolismo de la glucosa)
  - PET ( utiliza trazadores con  $^{18}\text{F}$  y  $^{11}\text{C}$  que se fijan al amiloide)

### Biomarcadores más utilizados:

biomarcador	resultados	Utilidad clínica	investigación
LCR	$\beta\text{A-42}$	Disminuida	++
	$\beta\text{A-40}$	Puede ser estable	+/-
	$\text{T}\tau$ y $\text{p}\tau$	Aumentada	++
	Ratio $\beta\text{A-42}/\beta\text{A-40}$	Disminuida	+/-
Plasma	$\beta\text{A-42}/\beta\text{A-40}$ plasma	Aumentados	++
	TC	Atrofia regional	(+/-)
TC/RM	RM	Atrofia regional	(+/-)
	CASL-PASL-RM	Disminución/alteración de la perfusión	-/+
	BOLD-RM	Disminución/alteración de la perfusión	-/-
	SPECT	Disminución regional	++
SPECT y PET	$^{18}\text{F}$ FDG-PET	Disminución regional	++
	$^{11}\text{C}$ PIB PET	Aumento de la retención	(++)
	$^{18}\text{F}$ -FDDNP PET	Aumento de la retención	(++)

-/- Uso limitado, + Poco uso en investigación desde aparición de la RM, +/- Resultados divergentes o difícil de usar en ámbito clínico, ++ Uso probado, (+/-) Solo en el contexto de la información clínica y para descartar otras patologías cerebrales, (++) No disponible pero con gran potencial para uso clínico

## ABORDAJE TERAPÉUTICO ACTUAL:

- ↑ACh → Inhibidores de acetilcolinesterasa: Donepezilo, Galantamina, Rivastigmina
- ↓Glu → Moduladores de glutamato: Memantina

## POSIBLES NUEVOS FÁRMACOS:

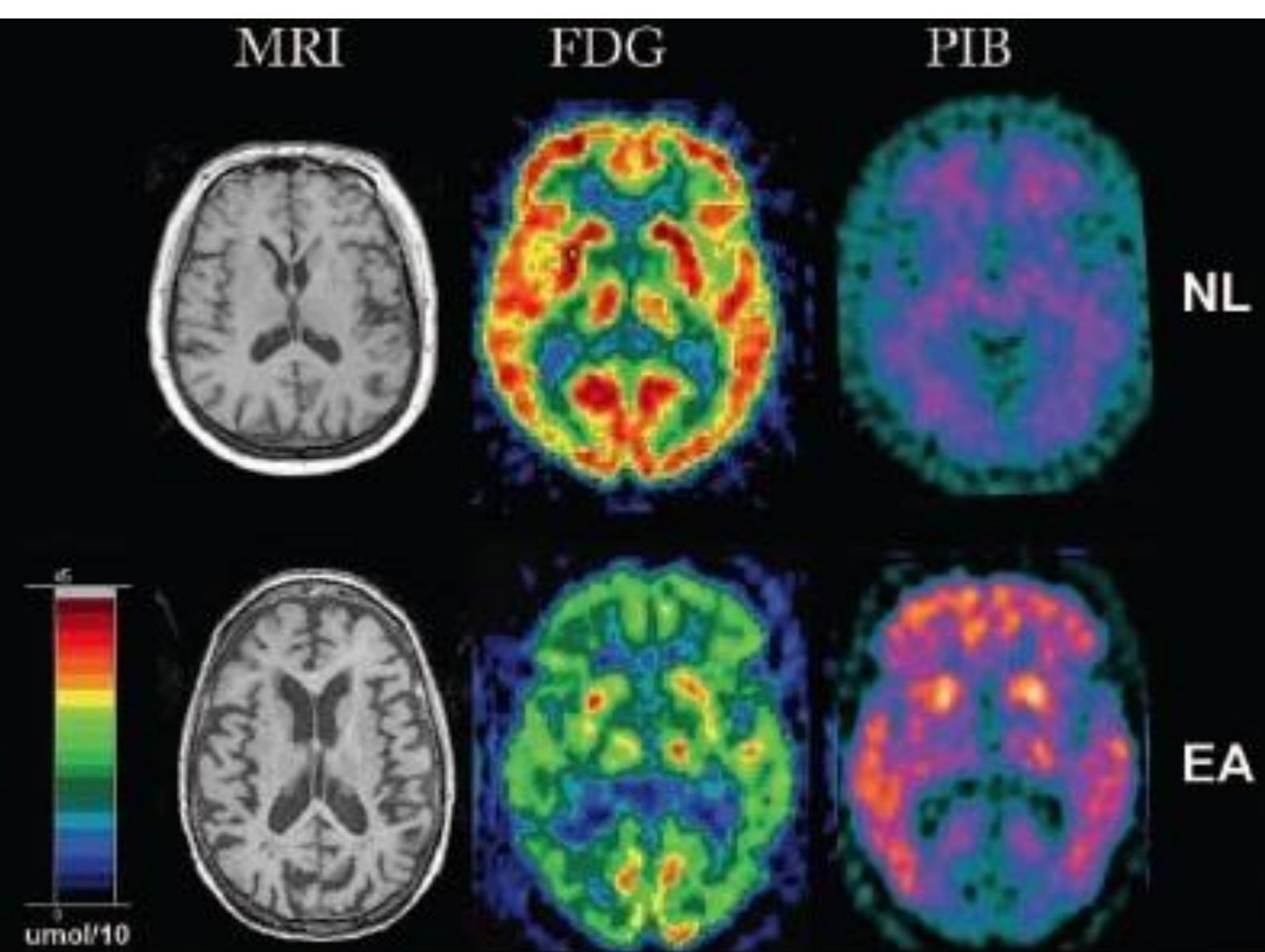
Mecanismo	Fármaco
Vacunas péptidicas que inducen una respuesta activa contra las placas amiloides	CAD106, ACC001, Affitope (Fase II)
Immunización pasiva con anticuerpos contra las placas $\beta$ -amiloides	Solanezumab y gantenerumab (Fase II y III)
Activación de $\alpha$ -secretasa, mediante la activación de la PKC	Bryostatina (Fase II)
Inhibición de $\beta$ -secretasa	GRL-8234 (Fase Preclínica)
Inhibición de $\gamma$ -secretasa	La modulación de esta enzima es complicada, hay que conllevar muchos efectos secundarios
Disminuye la agregación amiloide	Tramiprosato, Scyllo-Inositol (Fase II)
Somatostatina, activa las neprilisin enzimas encargadas del aclaramiento amiloide	Receptores de somatostatina podrían utilizarse como dianas terapéuticas
Inhibición GSK3 que fosforila tau	Litio, valproato. Tideglusib no muestra eficacia clínica
Estabilización de microtúbulos produciendo neuroprotección	Neuropéptidos NAP o SAL
Disminuye la oligomerización de tau, dificulta la interacción tau-tau	Azul de metileno (muy hidrofílico), lanzoprazol, astemizol
Aumenta la degradación de la proteína tau	Curcumina, inhibe a la proteína Hsp90 que impide la degradación de la proteína tau
Interrumpiendo el proceso de señalización intracelular	Rolipram (Inhibición FDE-4) Sildenafil (Inhibición FDE-5) Rilapladib (Inhibición fosfolipasa D2)
Agonista Muscarínicos (M1)	AF150 y AF267B (Fase preclínica)
Modulación de sistema serotoninérgico	Velusetrag, agonista 5-HT4 (Fase preclínica) y también antagonistas de 5-HT6 (Fase preclínica)
Bloqueo de receptores $\text{H}_3$ que permiten liberación de neurotransmisores como Acetilcolina	PF-03654746 (Fase I)
Bloqueo de receptores Adenosina	Cafeína o SCH58261
Mejorar la función mitocondrial y stress oxidativo	CoQ10 o la idebenona disminuyen el daño por ROS. Se encuentran en distintas fases de ensayos clínicos distintos compuestos antioxidantes
Terapia antiinflamatoria, (desplazan el lugar de corte de la $\gamma$ -secretasa)	Flurbiprofeno o indometacina

## CONCLUSIONES

- 1º. La investigación en esta enfermedad tiene gran importancia ya que en varias décadas se duplicará el número de personas que la padecen
- 2º. Los fármacos que se emplean en la enfermedad solo tratan la sintomatología. Existe un gran número de fármacos en investigación en la actualidad que inciden sobre la etiopatogenia de la enfermedad
- 3º La importancia de encontrar biomarcadores nuevos para esta enfermedad radica en poder detectar la enfermedad años antes de que se manifieste los síntomas y de que se puedan detectar de forma menos invasiva

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lewczuk P, Mroczko B, Fagan A, Kornhuber J. Biomarkers of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A Current perspective. Adv Med Sci. 2015 Mar;60(1):76-82
2. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. Pharmacol Rep. 2015 Apr;67(2):195-203
3. Wurtman R. Biomarkers in the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Metabolism. 2015 Mar;64(3 Suppl 1):S47-50



Comparación mediante RM,  $^{18}\text{F}$ FDG-PET,  $^{11}\text{C}$ PIB-PET de una persona normal (NL) y otra con enfermedad de Alzheimer (EA). En el paciente con Alzheimer se aprecia atrofia cerebral, hipometabolismo y aumento de la captación de amiloide

## POSIBLES BIOMARCADORES

- Disminución del nivel de fosfolípidos en plasma.
- Incremento de  $\beta$ -secretasas en LCR
- Aumento de isoprostanos (marcadores de la peroxidación lipídica)
- Incremento de residuos de oxidación de aminoácidos como la metionina ( Sulfóxido de metionina)