



MODULO 5

Enfermedad de Alzheimer

Disfunciones neurológicas

Curso de especialización en sistema neuroemocional y dolor

Raquel García García y Maria Cosp



Enfermedad de Alzheimer

1. Mecanismos celulares
2. Factores de riesgo
3. Diagnóstico
4. Fármacos para tratar la AD
5. Bibliografía



Enfermedad de Alzheimer (AD)

- Formas **tempranas** (más agresivas) ➡ componente genético
- Formas **tardías** (más común) ➡ sin patrón de herencia

Pérdida de memoria a corto plazo

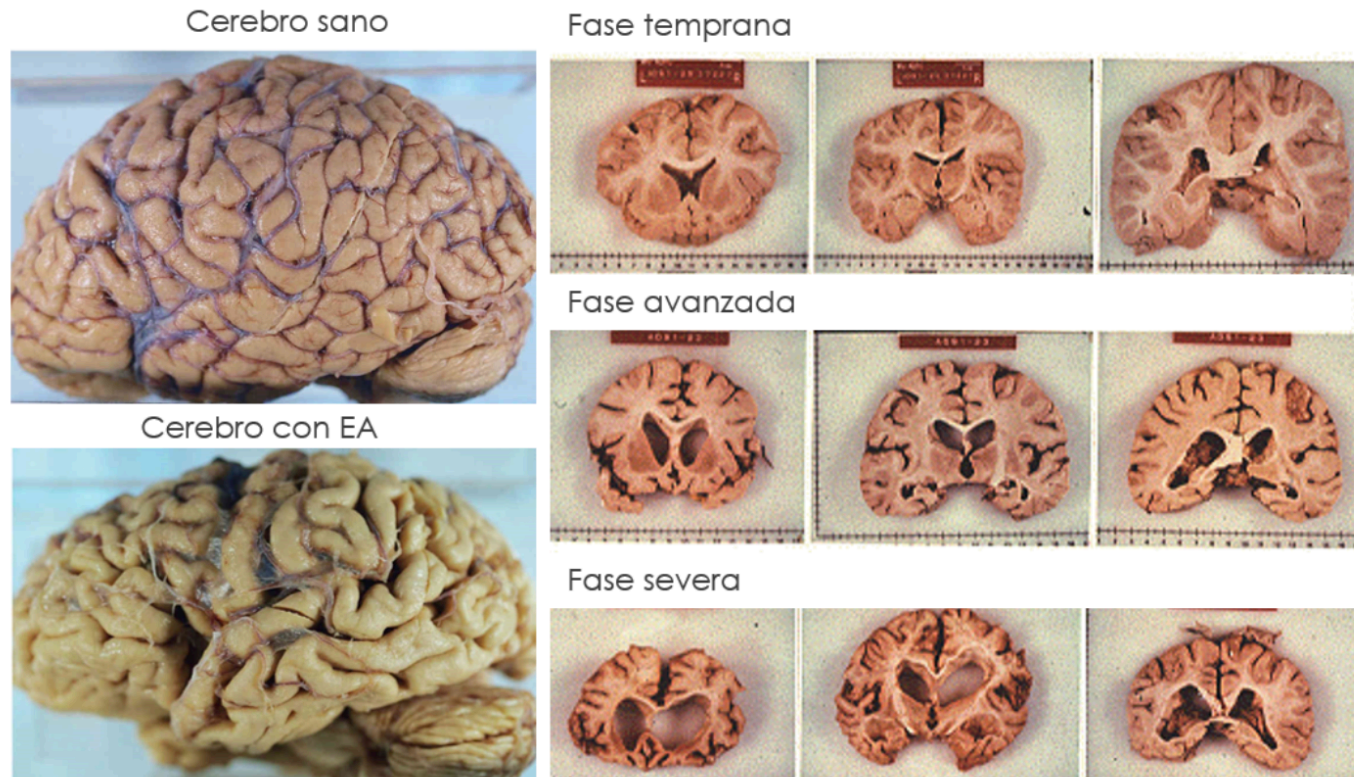
ALTERACIÓN

- 1. Razonamiento y criterio**
- 2. Lenguaje**
- 3. Función visoespacial**
- 4. Conducta**

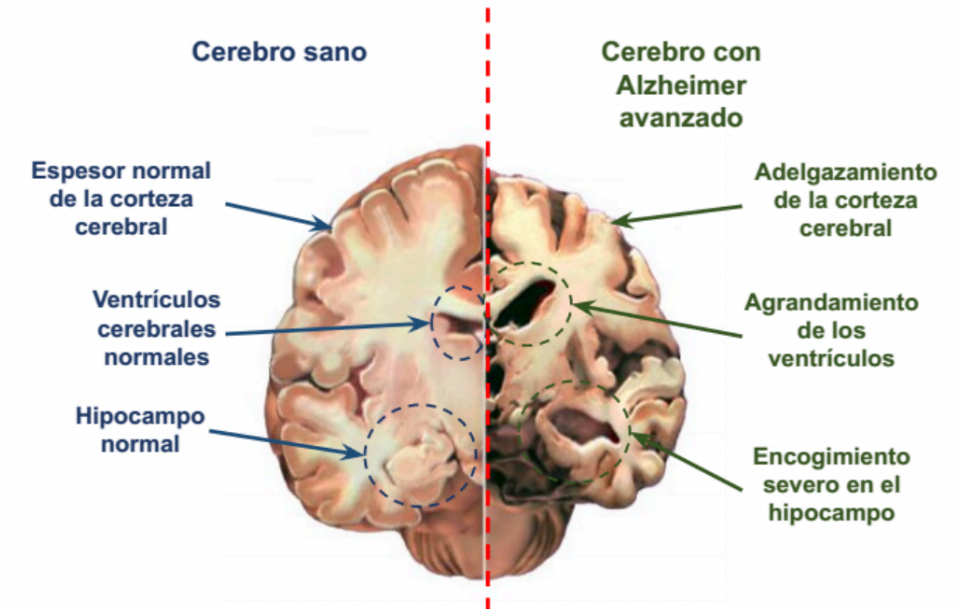
800.000

EDAD

- **Proceso neurodegenerativo**
- **Afectación selectiva**



<https://memorylow.com/analisis-de-necesidades/investigacion/el-alzheimer/neuropatologia/>

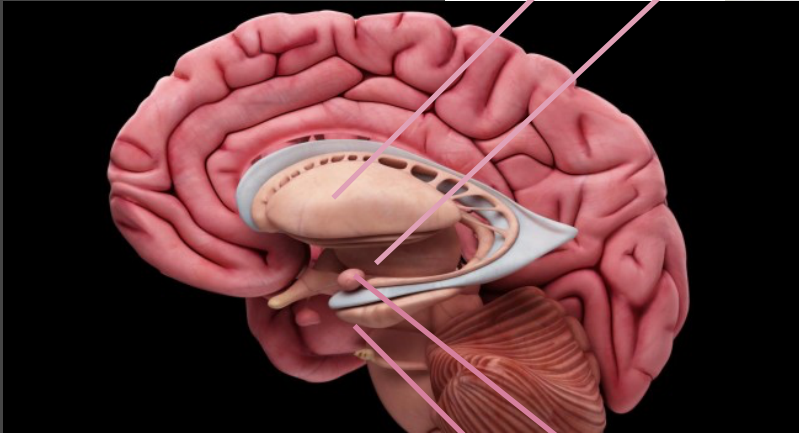


<https://www.bacon.com.ar/?seccion=detalleNovedad&id=18>



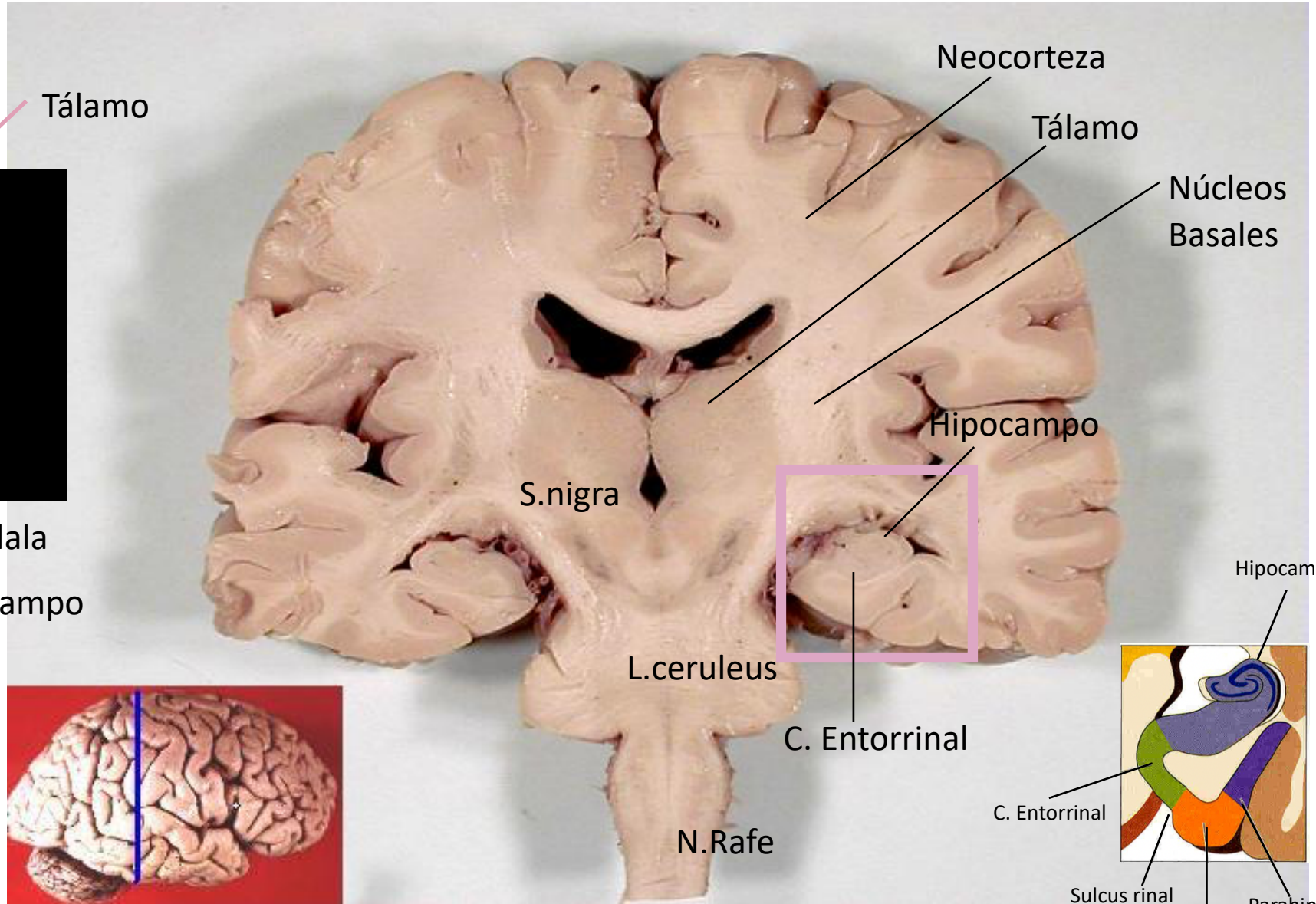
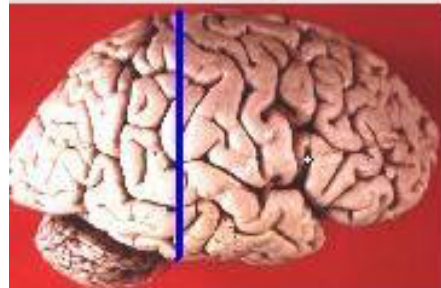
N.basales

Tálamo



Amígdala

Hipocampo



Neocorteza

Tálamo

Núcleos
Basales

Hipocampo

S.nigra

L.ceruleus

C. Entorrinal

N.Rafe

Hipocampo

C. Entorrinal

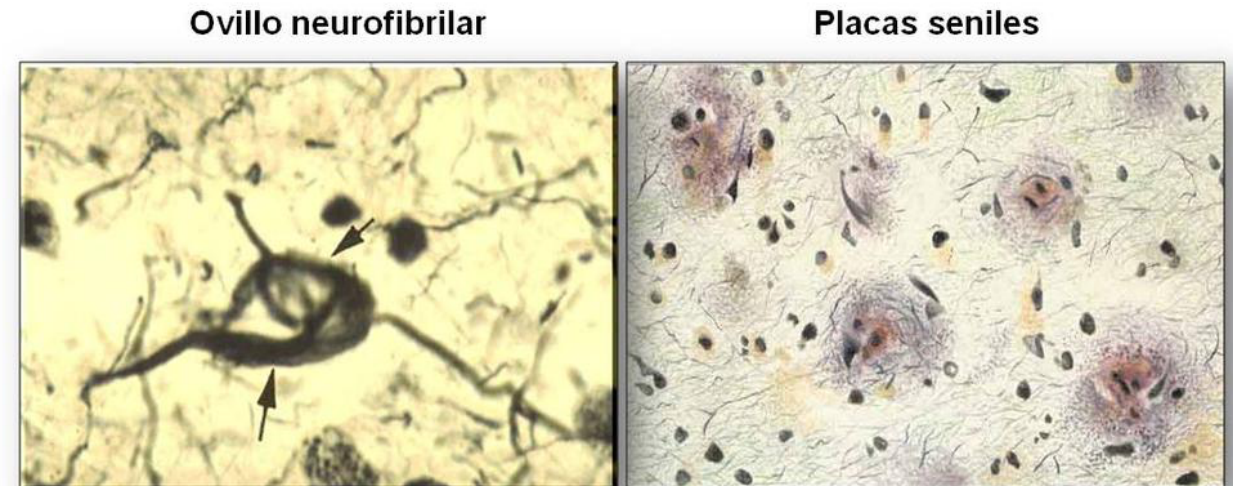
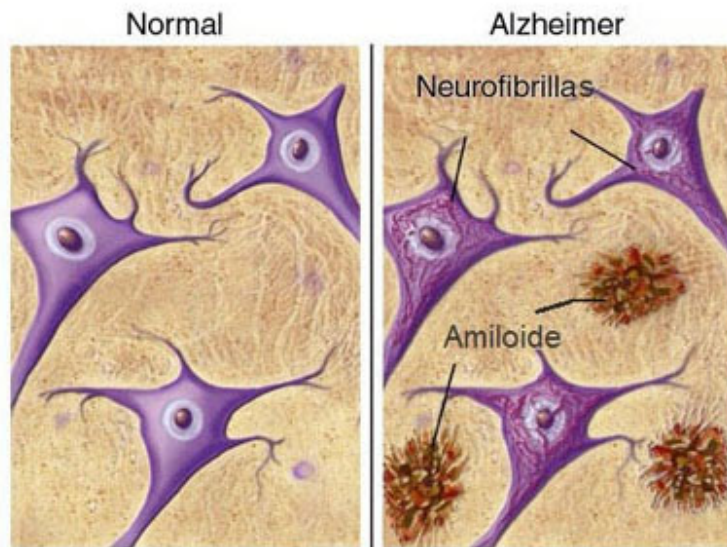
Sulcus rinal

Perirrinal cortex

Parahipocampal
cortex

Mecanismos celulares

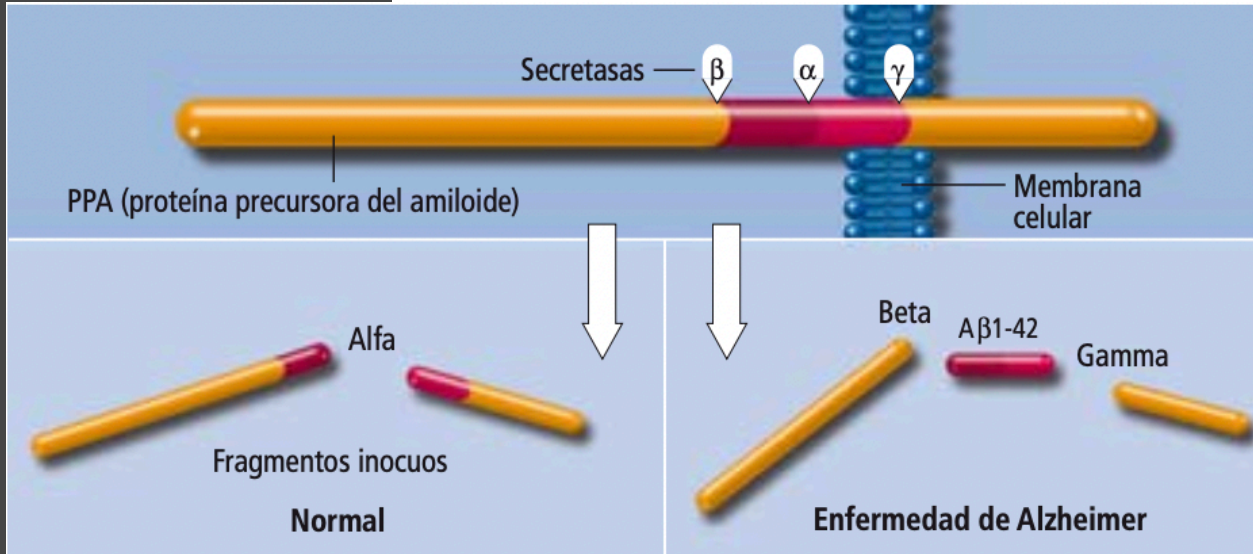
1. Formación de agregados **extracelulares** de **Proteína Precursora del Amiloide** (PPA, Placas Seniles)
2. Formación de ovillos neurofibrilares **intracelulares** de **Proteína Tau**





Placas seniles (PPA)

PROTEÍNA PRECURSORA DEL AMILOIDE



Bases moleculares de la enfermedad de Alzheimer. Investigación y Ciencia

Se escinde por 3 sitios específicos (α , β y γ) por secretasas:

$\alpha \rightarrow$ Fragmento inocuo



β y $\gamma \rightarrow$ **AMILOIDE β**



AD

Transporte fuera de la célula

Plegamiento aberrante (adhesiva, agregación)

Sitio de acción de las secretasas: VARIABLE $\rightarrow$ Diferentes formas de amiloide β :

A β 1-40 (Más común)

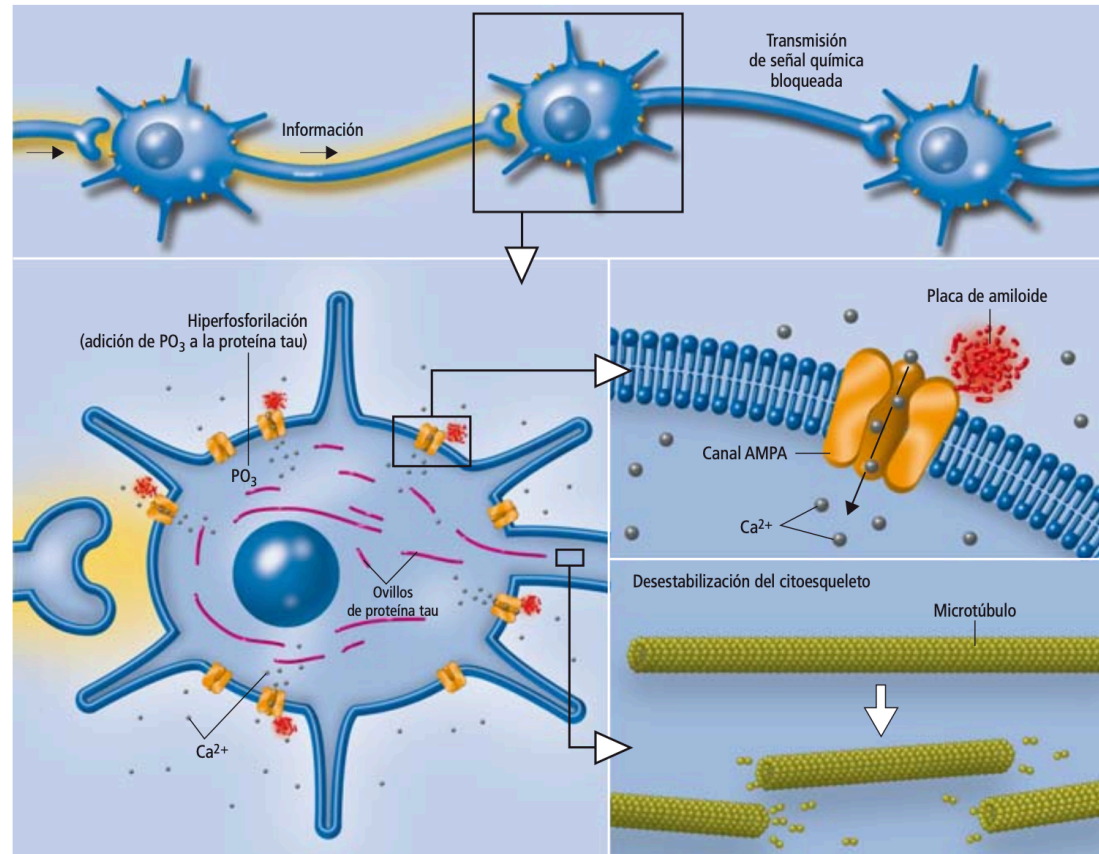
A β 1-42 (Más tóxica)

Presenilinas (PS1 y PS2)

Aspartil-proteasas

Subunidad reguladora de γ -secretasa

Mutaciones autosómicas dominantes

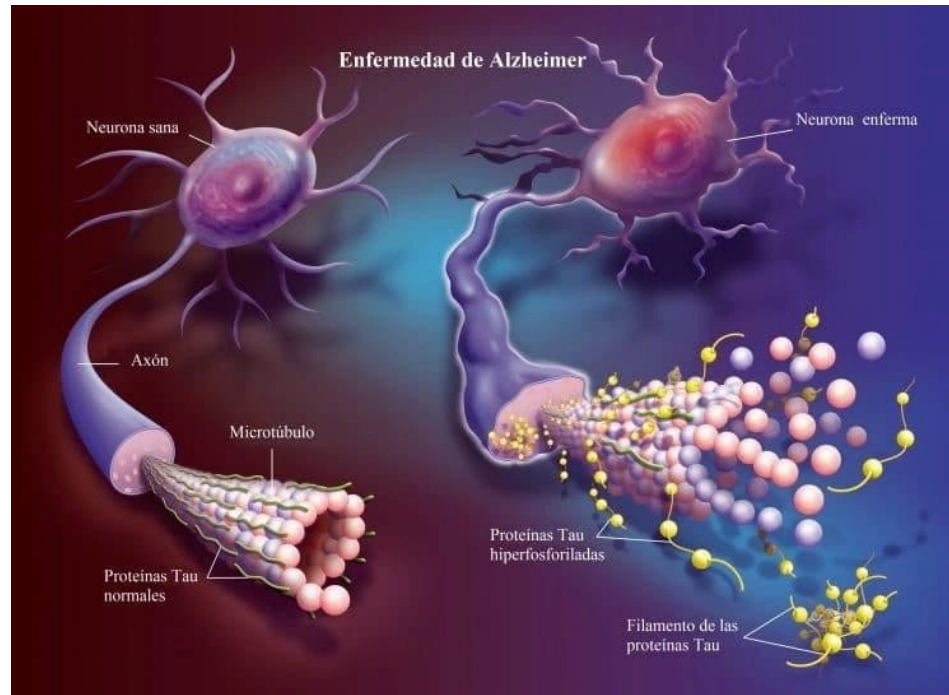


AMPA

- Canales de Ca²⁺ abiertos = **no se responden a los estímulos**
- Alteraciones cognitivas relacionadas con la localización de los receptores (hipocampo y corteza)

Aumento Ca^{2+} dentro de la neurona

- Papel fundamental en múltiples **rutras de señalización**: liberación de NT, función mitocondrial, expresión de genes...
- **Hiperexcitación de las quinasas**: adición de grupos PO_3 en la **proteína Tau**



Fuente: Revista [médica.com](http://medica.com)

Proteína asociada a los microtúbulos (axón)

Ensamblaje y estabilización

Transporte axonal

PO_3

Desestabilización microtúbulos

Largas fibrillas (ovillos)

GRADO DE
DEMENCIA

Necrosis/Apoptosis

Inflamación



Priones

- Amieloide β
- Tau hiperfosforilada

$A\beta$ and tau prion-like activities decline with longevity in the Alzheimer's disease human brain

ATSUSHI AOYAGI , CARLO CONDELLO , JAN STÖHR, WEIZHOU YUE , BRIANNA M. RIVERA , JOANNE C. LEE, AMANDA L. WOERMAN , GLENDA HALLIDAY , SJOERD VAN DUINEN , [...]

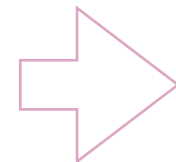
STANLEY B. PRUSINER [+8 authors](#) [Authors Info & Affiliations](#)

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE • 1 May 2019 • Vol 11, Issue 490 • DOI: 10.1126/scitranslmed.aat8462

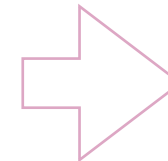
Proteínas con plegamiento patogénico
Inducen el mismo plegamiento erróneo en otras proteínas
Aumento de proteínas que inducen daño en la célula

Inflamación

TNF
IL-1 β
IL-1
IL-6
IFN- γ

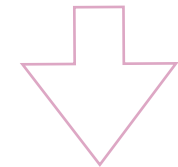


Fagocitosis $A\beta$



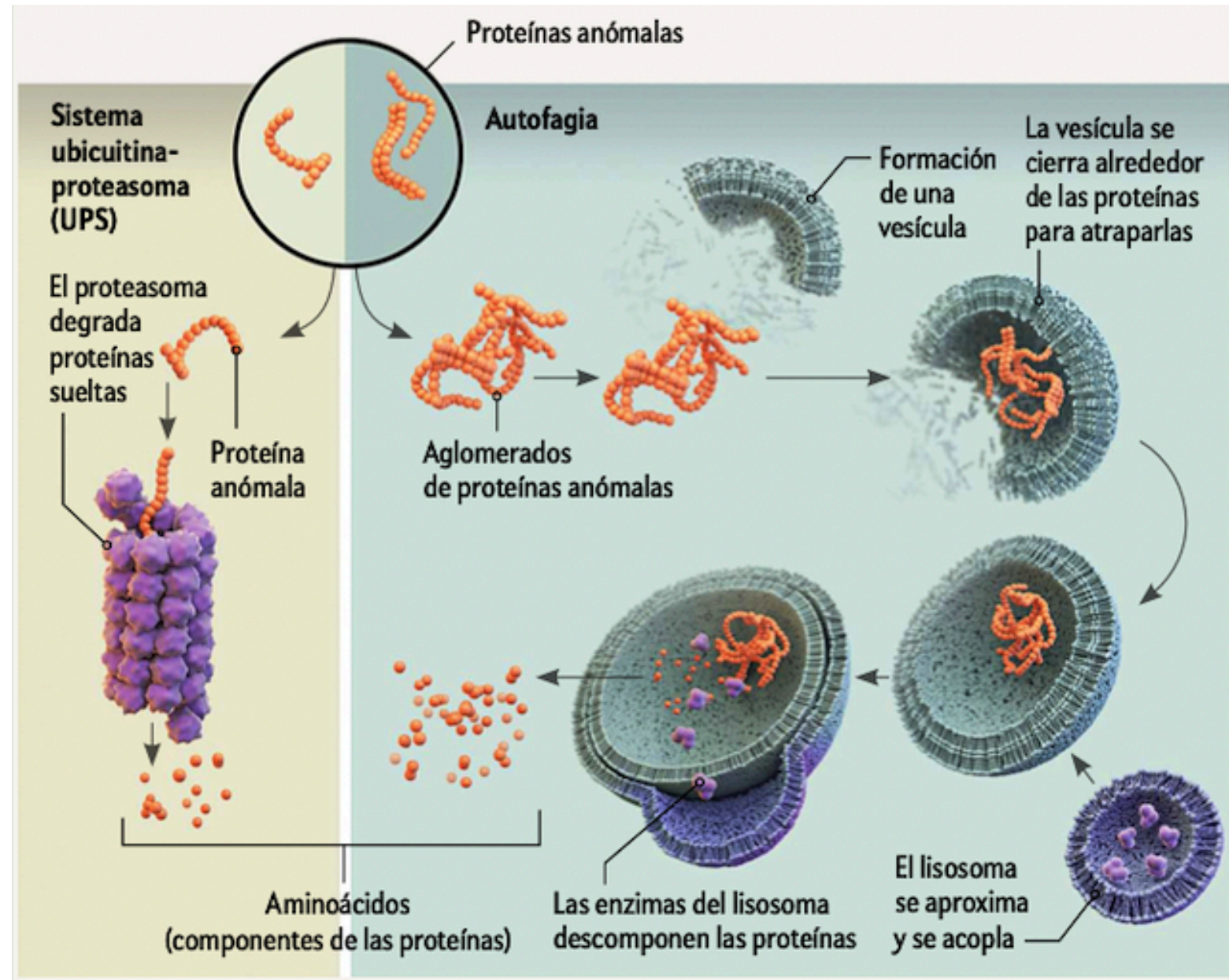
Astrogliosis

↑ Factores
inflamatorios/ anti-inflamatorios



Lesión neuronal
Pérdida neuronal y sináptica
DETERIORO COGNITIVO

Ubiquitina-proteasoma y autofagia

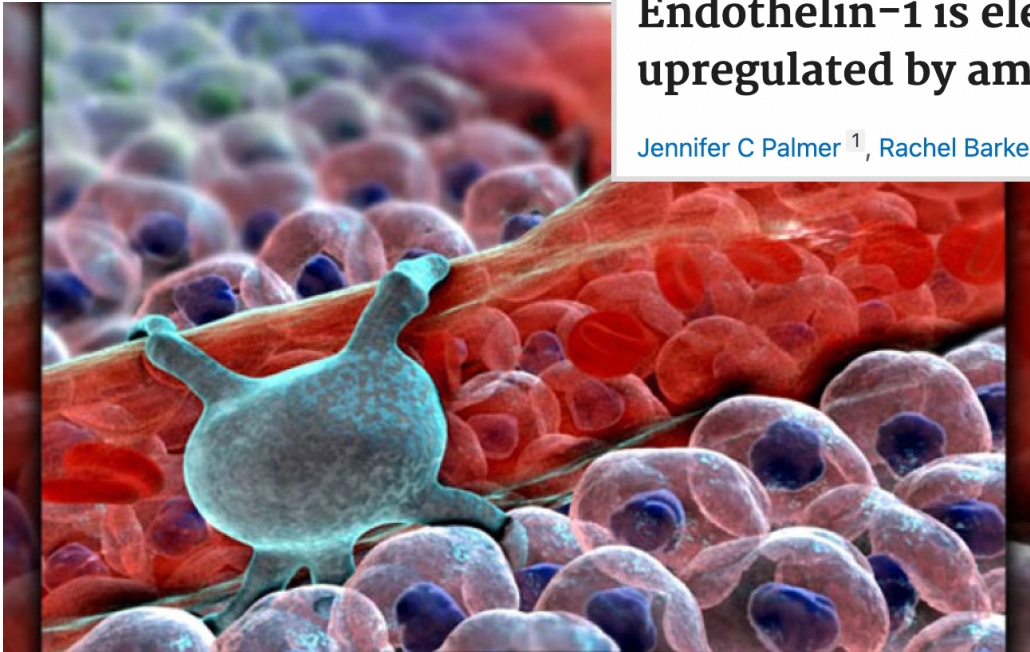


Riego sanguíneo disminuido

> J Alzheimers Dis. 2012;29(4):853-61. doi: 10.3233/JAD-2012-111760.

Endothelin-1 is elevated in Alzheimer's disease and upregulated by amyloid- β

Jennifer C Palmer¹, Rachel Barker, Patrick G Kehoe, Seth Love



Pericito rodeando un capilar. Fuente: medicinaregenerativa.blogspot.com

Alteración temprana

A β induce liberación endotelina-1



Activación pericitos = vasoconstricción

Disminución riego (50%)

Disminución a aporte de O₂



DIANA TERAPÉUTICA



FACTORES DE RIESGO

- **Envejecimiento** (disfunción mitocondrial > ATP sintasa > ↓ ATP)
- Mayoría casos esporádicos de inicio tardío (≥ 65 años)
- 5-15% casos familiares

Gen APP (cromosoma 21)

Gen presenilina 1 (cromosoma 14)

Gen presenilina 2 (cromosoma 1)

Alelos ApoE (cromosoma 19)

Gen α -2-macroglobulina (cromosoma 12)



[Aging \(Albany NY\)](#). 2020 Aug 31; 12(16): 16647–16662.

Published online 2020 Aug 27. doi: [10.18632/aging.103867](#)

PMCID: PMC7485717

PMID: [32853175](#)

ATP synthase and Alzheimer's disease: putting a spin on the mitochondrial hypothesis

[Brad Ebanks](#),¹ [Thomas L Ingram](#),¹ and [Lisa Chakrabarti](#)^{1,2}

Mutaciones

Autosómicas dominantes (inicio precoz)

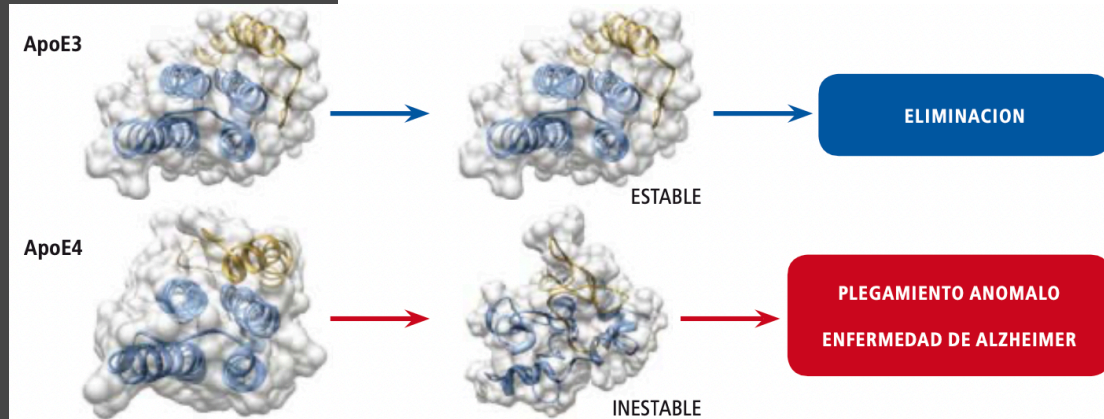
Predisponen: esporádica precoz y familiar de inicio tardío



Apolipoproteína de tipo E

- 3 variantes: ApoE2, ApoE3 y **ApoE4**

Infarto cerebral
AD



Bases moleculares de la enfermedad de Alzheimer. Especial Alzheimer, Mente y Cerebro

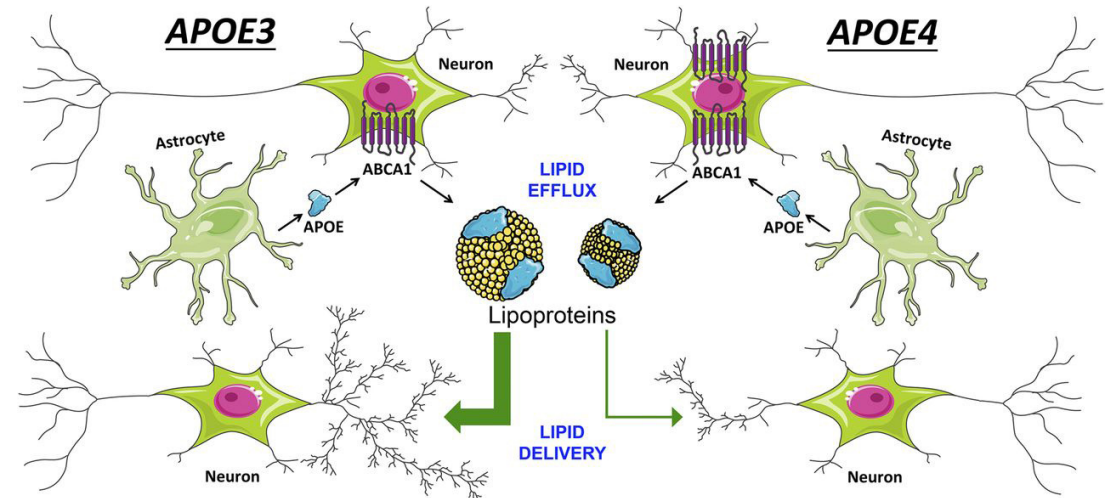
Inflamación

↑ TNF α = ↑ deterioro cognitivo

Review > [J Lipid Res.](#) 2017 Aug;58(8):1493-1499. doi: 10.1194/jlr.R075408. Epub 2017 Mar 2.

The role of APOE on lipid homeostasis and inflammation in normal brains

G William Rebeck ¹



Review > [Curr Alzheimer Res.](#) 2017;14(4):412-425.

doi: 10.2174/1567205013666160930110551.

Targeting Tumor Necrosis Factor Alpha for Alzheimer's Disease

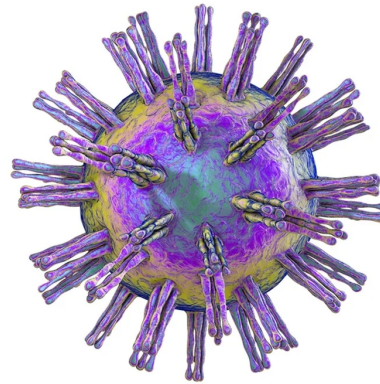
Boris Decourt ¹, Debomoy K Lahiri ², Marwan N Sabbagh ³

Affiliations + expand

PMID: 27697064 PMCID: [PMC5328927](#) DOI: [10.2174/1567205013666160930110551](#)



Gérmenes



Neuron
Article

Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus

Ben Readhead,^{1,2,3,4,17} Jean-Vianney Haure-Mirande,^{5,17} Cory C. Funk,⁶ Matthew A. Richards,⁶ Paul Shannon,⁶ Vahram Haroutunian,^{7,8} Mary Sano,^{8,15} Winnie S. Liang,^{9,10} Noam D. Beckmann,^{1,2} Nathan D. Price,⁵ Eric M. Reiman,^{8,10,11,12} Eric E. Schadt,^{1,2,13} Michelle E. Ehrlich,^{1,2,5,14} Sam Gandy,^{5,8,15,16,17} and Joel T. Dudley^{1,2,3,4,17,18,*}

Readhead et al., 2018, Neuron 99, 64–82

July 11, 2018 © 2018 Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.023>

[Neuron](#). Author manuscript; available in PMC 2018 Aug 3.

Published in final edited form as:

[Neuron](#). 2018 Jul 11; 99(1): 56–63.e3.

doi: [10.1016/j.neuron.2018.06.030](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030)

PMCID: PMC6075814

NIHMSID: NIHMS982565

PMID: [30001512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001512/)

Alzheimer's Disease-Associated β -Amyloid Is Rapidly Seeded by *Herpesviridae* to Protect against Brain Infection

[William A. Eimer](#),^{1,2} [Deepak Kumar Vijaya Kumar](#),^{1,2} [Nanda Kumar N. Shanmugam](#),^{1,2} [Alex S. Rodriguez](#),^{1,2} [Teryn Mitchell](#),^{1,2} [Kevin J. Washicosky](#),^{1,2} [Bence György](#),² [Xandra O. Breakefield](#),² [Rudolph E. Tanzi](#),^{1,2,*} and [Robert D. Moir](#)^{1,2,3,*}

β - amiloide se une a las glicoproteínas víricas y precipitan para atrapar al virus

Más ADN y ARN vírico en pacientes con AD
VHH 6 (correlaciona con sintomatología)
MicroARN (mayor cantidad de β -amiloide en ratones KO)

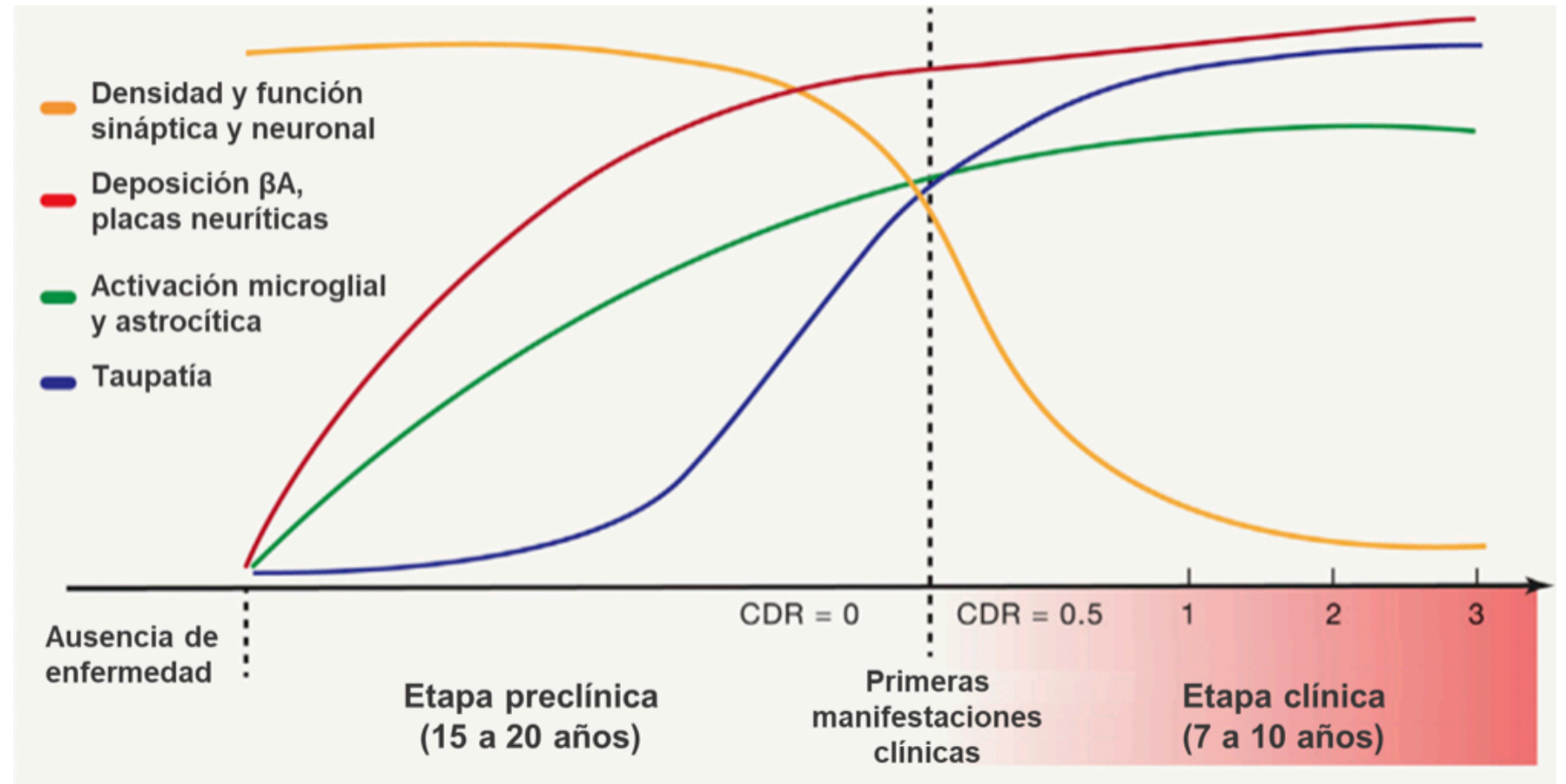
> [Neurotherapeutics](#). 2018 Apr;15(2):417–429. doi: 10.1007/s13311-018-0611-x.

Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections—a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan

[Nian-Sheng Tzeng](#) ^{1 2}, [Chi-Hsiang Chung](#) ^{3 4 5}, [Fu-Huang Lin](#) ⁴, [Chien-Ping Chiang](#) ⁶, [Chin-Bin Yeh](#) ^{1 7}, [San-Yuan Huang](#) ^{1 7}, [Ru-Band Lu](#) ^{1 8 9 10 11 12}, [Hsin-An Chang](#) ^{1 2}, [Yu-Chen Kao](#) ^{1 13}, [Hui-Wen Yeh](#) ¹, [Wei-Shan Chiang](#) ^{1 14}, [Yu-Ching Chou](#) ⁴, [Chang-Huei Tsao](#) ⁵, [Yung-Fu Wu](#) ⁵, [Wu-Chien Chien](#) ^{15 16}

Las sustancias antivíricas protegen de la demencia senil

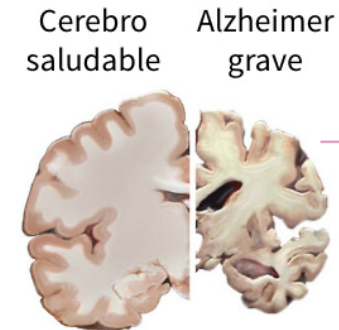
Diagnóstico



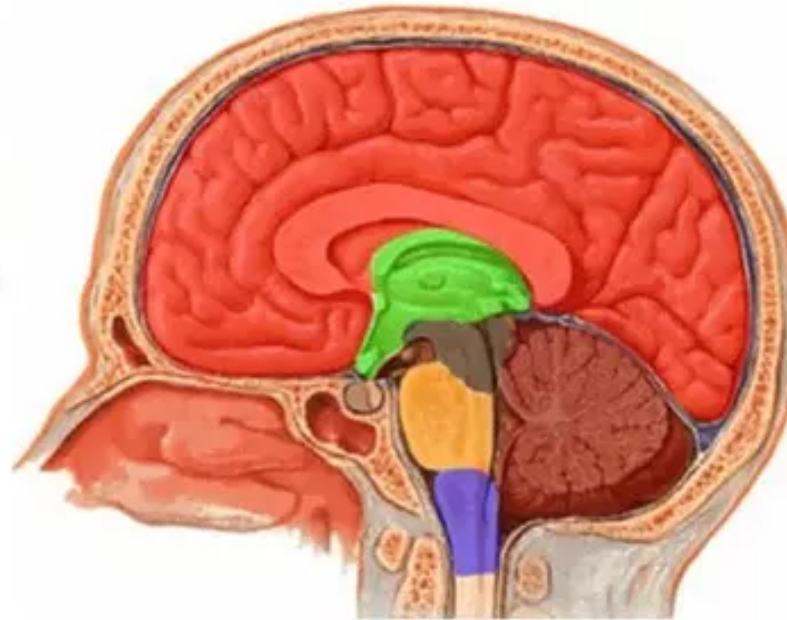
<https://www.bacon.com.ar/?seccion=detalleNovedad&id=18>

Biomarcadores de diagnóstico temprano	Biomarcadores de degeneración neuronal posterior
Bajo nivel de beta-amiloide en LCR	Concentraciones elevadas de Tau en el LCR
Depósitos de beta-amiloide en el cerebro detectadas por PET (se utiliza un marcador radioactivo que se une específicamente a la proteína)	Disminución del metabolismo cerebral en la corteza temporoparietal medido mediante PET con desoxiglucosa marcada con fluor radiactivo
	Atrofia local en los lóbulos temporales mediales, basales y laterales y la corteza parietal medial, detectado mediante resonancia magnética.

Exploración ocular?
Biomarcadores sanguíneos periféricos?
...



Fármacos para tratar la AD



Disminución sustancial de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal (diencefalo= tálamo e hipotálamo)

1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa

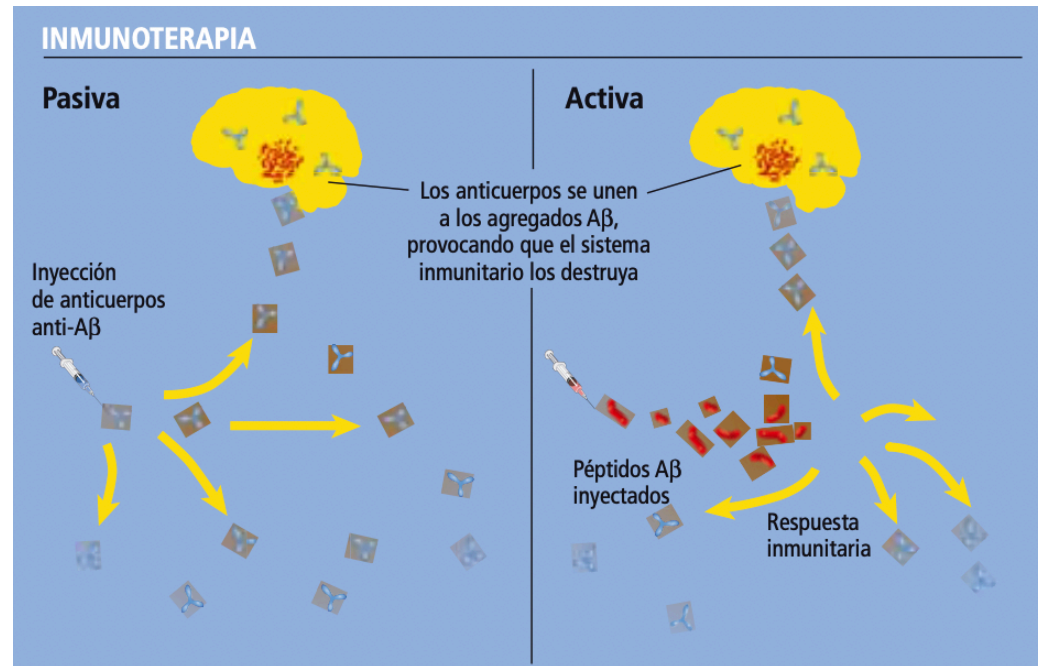
DONEPECILO
RIVASTIGMINA
GALANTAMINA

Baja eficiencia
RAMs

2. Antagonistas del receptor NMDA

👉 mejora capacidad cognitiva y funcional
(AD grado moderado-grave)

3. Inmunoterapia y péptidos señuelo



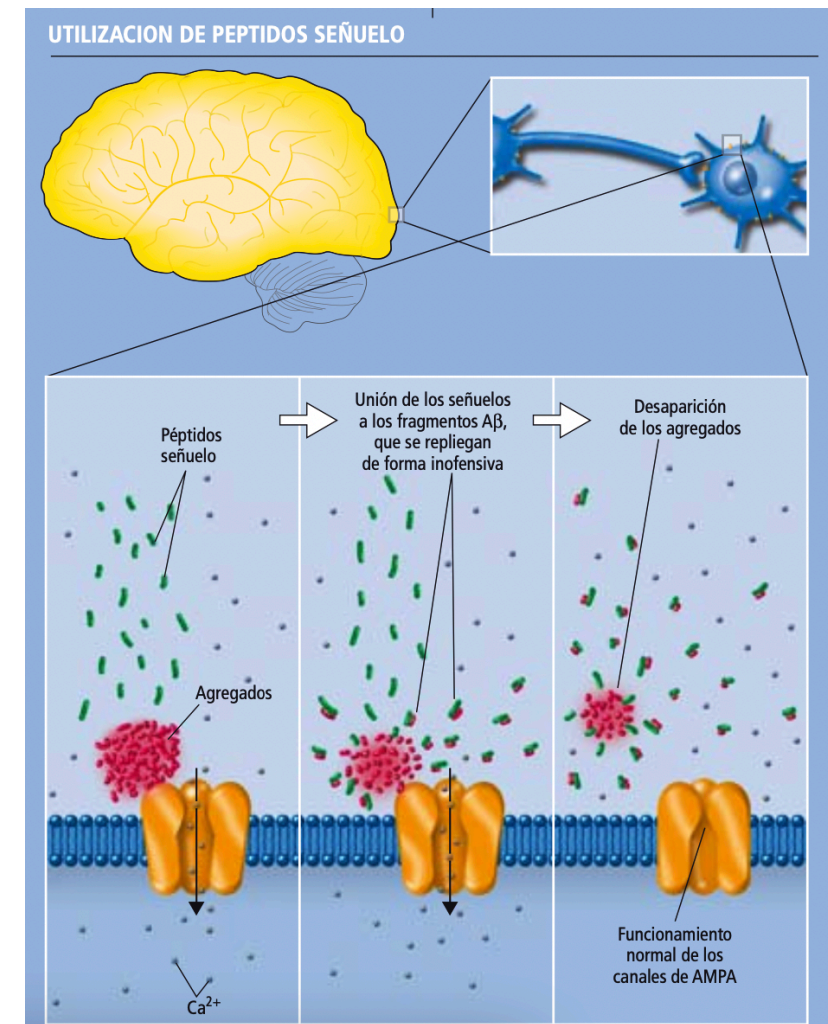
👉 PASIVA: Ac anti-A β

👉 ACTIVA: péptidos A β con plegamiento anómalo

TLR5 decoy receptor as a novel anti-amyloid therapeutic for Alzheimer's disease

In Special Collection: **Innate Immune Sensors in Health and Disease**, **Neurodegeneration and neuroinflammation**

Paramita Chakrabarty , Andrew Li, Thomas B. Ladd, Michael R. Strickland , Emily J. Koller, Jeremy D. Burgess, Cory C. Funk, Pedro E. Cruz, Mariet Allen, Mariya Yaroshenko, Xue Wang, Curtis Younkin, Joseph Reddy , Benjamin Lohrer, Leonie Mehrke, Brenda D. Moore, Xuefei Liu, Carolina Ceballos-Diaz, Awilda M. Rosario, Christopher Medway, Christopher Janus, Hong-Dong Li, Dennis W. Dickson, Benoit I. Giasson, Nathan D. Price , Steven G. Younkin, Nilüfer Ertekin-Taner, Todd E. Golde 





Otros caminos...

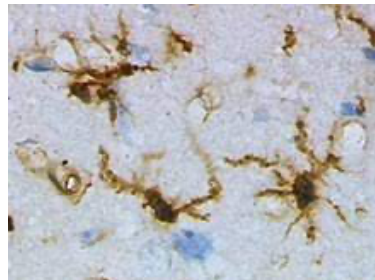
- Premisas basadas en la variante genética (Hiperproducción)
- **Disfunción vascular:**

Aclaramiento disminuido
Falta de nutrientes y oxígeno

**Hypericum
perforatum**



- **Inflamación**



BDNF

Pioglitazona

Antiinflamatorio
Protector mitocondrial



Bibliografía

Alzheimer. (n.d.). Investigación y Ciencia. Retrieved August 18, 2021, from <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/temas/alzheimer-518>

Anticiparse al alzhéimer. (n.d.). Investigación y Ciencia. Retrieved August 18, 2021, from <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/temas/alzheimer-518/anticiparse-al-alzhimer-495>

Aoyagi, A., Condello, C., Stöhr, J., Yue, W., Rivera, B. M., Lee, J. C., Woerman, A. L., Halliday, G., van Duinen, S., Ingelsson, M., Lannfelt, L., Graff, C., Bird, T. D., Keene, C. D., Seeley, W. W., DeGrado, W. F., & Prusiner, S. B. (2019). A β and tau prion-like activities decline with longevity in the Alzheimer's disease human brain. *Science Translational Medicine*, 11(490), eaat8462. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat8462>

Bases moleculares de la enfermedad de Alzheimer. (n.d.). Investigación y Ciencia. Retrieved August 18, 2021, from <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/temas/alzheimer-518/bases-moleculares-de-la-enfermedad-de-alzheimer-4144>

Brunton. (2006). Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.

Cadonic, C., Sabbir, M. G., & Albeni, B. C. (2016). Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, 53(9), 6078–6090. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9515-5>

Chakrabarty, P., Li, A., Ladd, T. B., Strickland, M. R., Koller, E. J., Burgess, J. D., Funk, C. C., Cruz, P. E., Allen, M., Yaroshenko, M., Wang, X., Younkin, C., Reddy, J., Lohrer, B., Mehrke, L., Moore, B. D., Liu, X., Ceballos-Diaz, C., Rosario, A. M., ... Golde, T. E. (2018). TLR5 decoy receptor as a novel anti-amyloid therapeutic for Alzheimer's disease. *Journal of Experimental Medicine*, 215(9), 2247–2264. <https://doi.org/10.1084/jem.20180484>

Decourt, B., Lahiri, D. K., & Sabbagh, M. N. (2017). Targeting Tumor Necrosis Factor Alpha for Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 14(4), 412–425. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160930110551>

Ebanks, B., Ingram, T. L., & Chakrabarti, L. (2020). ATP synthase and Alzheimer's disease: Putting a spin on the mitochondrial hypothesis. *Aging*, 12(16), 16647–16662. <https://doi.org/10.18632/aging.103867>

Eimer, W. A., Vijaya Kumar, D. K., Navalpur Shanmugam, N. K., Rodriguez, A. S., Mitchell, T., Washicosky, K. J., György, B., Breakefield, X. O., Tanzi, R. E., & Moir, R. D. (2018). Alzheimer's Disease-Associated β -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection. *Neuron*, 99(1), 56-63.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030>

Enfermedad de Alzheimer—Trastornos neurológicos. (n.d.). Manual MSD versión para profesionales. Retrieved August 17, 2021, from <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/delirio-y-demencia/enfermedad-de-alzheimer>

Ezzat, K., Pernemalm, M., Pålsson, S., Roberts, T. C., Järver, P., Dondalska, A., Bestas, B., Sobkowiak, M. J., Levänen, B., Sköld, M., Thompson, E. A., Saher, O., Kari, O. K., Lajunen, T., Sverremark Ekström, E., Nilsson, C., Ishchenko, Y., Malm, T., Wood, M. J. A., ... El Andaloussi, S. (2019). The viral protein corona directs viral pathogenesis and amyloid aggregation. *Nature Communications*, 10(1), 2331. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10192-2>

Holmes, C., Cunningham, C., Zotova, E., Woolford, J., Dean, C., Kerr, S., Culliford, D., & Perry, V. H. (2009). Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 73(10), 768–774. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95>



Mangold, C. A., & Szpara, M. L. (2019a). Persistent Infection with Herpes Simplex Virus 1 and Alzheimer's Disease-A Call to Study How Variability in Both Virus and Host may Impact Disease. *Viruses*, 11(10), E966. <https://doi.org/10.3390/v11100966>

Mangold, C. A., & Szpara, M. L. (2019b). Persistent Infection with Herpes Simplex Virus 1 and Alzheimer's Disease-A Call to Study How Variability in Both Virus and Host may Impact Disease. *Viruses*, 11(10), E966. <https://doi.org/10.3390/v11100966>

Nortley, R., Korte, N., Izquierdo, P., Hirunpattarasilp, C., Mishra, A., Jaunmuktane, Z., Kyrargyri, V., Pfeiffer, T., Khennouf, L., Madry, C., Gong, H., Richard-Loendt, A., Huang, W., Saito, T., Saido, T. C., Brandner, S., Sethi, H., & Attwell, D. (2019). Amyloid β oligomers constrict human capillaries in Alzheimer's disease via signaling to pericytes. *Science (New York, N.Y.)*, 365(6450), eaav9518. <https://doi.org/10.1126/science.aav9518>

Palmer, J. C., Barker, R., Kehoe, P. G., & Love, S. (2012). Endothelin-1 is elevated in Alzheimer's disease and upregulated by amyloid- β . *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 29(4), 853–861. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111760>

Proteína amiloidea y enfermedad de Alzheimer. (n.d.). Investigación y Ciencia. Retrieved August 18, 2021, from <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/temas/alzheimer-518/protena-amiloidea-y-enfermedad-de-alzheimer-5465>

Readhead, B., Haure-Mirande, J.-V., Funk, C. C., Richards, M. A., Shannon, P., Haroutunian, V., Sano, M., Liang, W. S., Beckmann, N. D., Price, N. D., Reiman, E. M., Schadt, E. E., Ehrlich, M. E., Gandy, S., & Dudley, J. T. (2018). Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron*, 99(1), 64-82.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.023>

Stamouli, E. C., & Politis, A. M. (2016). [Pro-inflammatory cytokines in Alzheimer's disease]. *Psychiatrike = Psychiatriki*, 27(4), 264–275. <https://doi.org/10.22365/jpsych.2016.274.264>

Torres-Acosta, N., O'Keefe, J. H., O'Keefe, E. L., Isaacson, R., & Small, G. (2020). Therapeutic Potential of TNF- α Inhibition for Alzheimer's Disease Prevention. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 78(2), 619–626. <https://doi.org/10.3233/JAD-200711>

Tzeng, N.-S., Chung, C.-H., Lin, F.-H., Chiang, C.-P., Yeh, C.-B., Huang, S.-Y., Lu, R.-B., Chang, H.-A., Kao, Y.-C., Yeh, H.-W., Chiang, W.-S., Chou, Y.-C., Tsao, C.-H., Wu, Y.-F., & Chien, W.-C. (2018). Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections-a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 15(2), 417–429. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0611-x>



Gracias ;)