



FACULDADE DE CIENCIAS

GRAO EN BIOQUÍMICA

D. Darío Rego Díaz

**MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN LA
ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER**

**MECANISMOS MOLECULARES NA ENFERMIDADE DE
ALZHEIMER**

**MOLECULAR MECHANISMS INVOLVED IN
ALZHEIMER ´S DISEASE**

Traballo Fin de Grao

Xuño 2024

LICENCIA

Esta obra pertenece a Darío Rego Díaz, y está sujeta a la licencia Reconocimiento Compartir Igual 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>.



INDICE DE CONTENIDO

LICENCIA	2
INDICE DE FIGURAS	5
INDICE DE TABLAS	5
ABREVIATURAS	5
1. RESUMEN, RESUMO Y ABSTRACT	8
RESUMEN	8
RESUMO	8
ABSTRACT	9
2. INTRODUCCIÓN	10
2.1. TIPOS DE DEMENCIA.....	10
2.1.1. DEMENCIAS NEURODEGENERATIVAS	10
2.1.2. DEMENCIAS NO NEURODEGENERATIVAS.....	12
2.2. FACTORES DE RIESGO	12
2.2.1. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES	12
2.2.2. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES	13
2.3. IMPACTO SOCIOECONÓMICO	16
1.3. PREVALENCIA A NIVEL MUNDIAL DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER... 18	
3. OBJETIVOS	23
4. MATERIAL Y MÉTODOS	24
4.1. MATERIALES.....	24
4.3. MÉTODOS.....	24
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	25
5.1. ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD	25
5.2. ETAPAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	26
5.3. NEUROPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	27
5.3.1. HIPÓTESIS DE LA CASCADA AMILOIDE (NEURODEGENERACIÓN ASOCIADA A LAS PLACAS AMILOIDES).....	27
5.3.2. PROTEÍNA TAU (OVILLOS NEUROFIBRILARES)	30

5.3.3. HIPÓTESIS COLINÉRGICA.....	38
5.3.4. GEN APOE.....	43
5.4. TERAPIAS ACTUALES PARA LA EA	51
5.4.1. INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA/BUTIRILCOLINESTERASA (CHE-IS).....	51
5.4.2. ANTIGLUTAMINÉRGICOS.....	51
5.5. POSIBLES TRATAMIENTOS FUTUROS.....	51
6. CONCLUSIONES	53
7. BIBLIOGRAFÍA.....	54

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. <i>FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES EN LA DEMENCIA</i>	16
FIGURA 2. <i>DIVISIÓN DE LOS COSTES MUNDIALES ASOCIADOS A LA DEMENCIA</i>	17
FIGURA 3. <i>NÚMERO DE MUERTES EN EUROPA POR ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS</i>	18
FIGURA 4. <i>NÚMERO DE PERSONAS CON DEMENCIA PREVISTO EN ESPAÑA EN LOS PRÓXIMOS AÑOS</i>	20
FIGURA 5. <i>ESTRUCTURA CEREBRAL Y NEURONAL EN CEREBROS SANOS Y EA</i>	25
FIGURA 6. <i>NEUROLOGÍA DE LA EA</i>	26
FIGURA 7. <i>ESTRUCTURA DE LA PROTEÍNA TAU</i>	31
FIGURA 8. <i>MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES EN LA ISOFORMA DE TAU MÁS LARGA (2N4R, UNIPROTKB P10636-8)</i>	33
FIGURA 9. <i>PTMS EN TAU DURANTE LA EA</i>	34
FIGURA 10. <i>FORMACIÓN Y PROPAGACIÓN DE ANILLOS NEUROFIBRILARES (SEEDS) DE TAU PATOLÓGICA</i>	38
FIGURA 11. <i>NEUROTRANSMISIÓN COLINÉRGICA</i>	40
FIGURA 12. <i>RELACIÓN ENTRE LOS PRINCIPALES FACTORES PATOLÓGICOS DE LA EA</i>	45
FIGURA 13. <i>ETIOLOGÍA DE LA EA</i>	46

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. <i>PREVALENCIA DE LA EA EN 13 PAÍSES DE EUROPA EN EL AÑO 2019</i>	19
TABLA 2. <i>PREVALENCIA DE LA EA EN 13 PAÍSES DE EUROPA EN EL AÑO 2025</i>	19
TABLA 3. <i>PREVALENCIA DE LA EA EN 13 PAÍSES DE EUROPA EN EL AÑO 2050</i>	20
TABLA 4. <i>DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN Y CASOS DE DEMENCIA POR RANGO DE EDAD EN ESPAÑA DURANTE EL AÑO 2018</i>	21
TABLA 5. <i>DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN Y CASOS DE DEMENCIA POR RANGO DE EDAD EN ESPAÑA DURANTE EL AÑO 2025</i>	21
TABLA 6. <i>DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN Y CASOS DE DEMENCIA POR RANGO DE EDAD EN ESPAÑA DURANTE EL AÑO 2050</i>	22
TABLA 7. <i>TRATAMIENTOS PARA ALZHEIMER EN ENSAYOS CLÍNICOS</i>	52

ABREVIATURAS

- ABC: Transportadores de Casetes de Unión a ATP
- acetyl-CoA: acetyl-coenzima A
- Ach: Acetylcolina
- AChE: Acetylcolinesterasa
- AICD: Dominio C-terminal Intracelular Amiloide
- AID: Dominio Intracelular Amiloide
- ApoE: Apolipoproteína E
- APP: Proteína Precursora Amiloide
- A β : péptido β -amiloide/ péptido beta amiloide
- BACE1: β - secretasa
- BuChE: Butirilcolinesterasa
- ChAT: Colina Acetyltransferasa
- ChE-Is: Inhibidores de Acetylcolinesterasa/Butirilcolinesterasa
- CHT1: Transportador de Colina de Alta Afinidad
- CRISPR: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*
- CTF: Fragmento C-Terminal
- DALY: *Disability-Adjusted Life Year*
- DAM: Microglía Asociada a Enfermedades
- DCB: Degeneración Corticobasal
- DCL: Deterioro Cognitivo Leve
- DFT: Demencia Frontotemporal
- EA: Enfermedad de Alzheimer
- GPCRs: Receptores Acoplados a Proteínas G
- HAT: Histonas Acetyl Transferasas
- HDAC: Histonas Desacetylilasas
- IL: Interleucina
- iPSC: Células Madre Pluripotentes Inducidas
- KI: *Knock-In*
- KO: *Knockout*
- LDLR: Receptores de Lipoproteínas de Baja Densidad
- LGICs: Canales Iónicos Pentaméricos Operados por Ligando
- LRP1: Proteína 1 Relacionada con LDLR
- LTD: Depresión a Largo Plazo
- LTP: Potenciación a Largo Plazo

- mAChR: Receptores Muscarínicos de Acetilcolina
- MDB: Dominio de Unión a Microtúbulos
- nAChR: Receptores Nicotínicos de Acetilcolina
- NFTs: Ovillos Neurofibrilares
- NIA: National Institute of Aging
- NIH: National Institute of Health
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PET: Tomografía por Emisión de Positrones
- PGHS: Heparán Sulfato
- PHFs: Filamentos Helicoidales Emparejados (*Paired Helical Filaments*)
- PiD: Enfermedad de Pick
- PSEN1: Presenilina 1
- PSEN2: Presenilina 2
- PSP: Parálisis Supranuclear Progresiva
- PTM: Modificaciones Postraduccionales
- SNC: Sistema Nervioso Central
- SNP: Sistema Nervioso Periférico
- TNF α : Factor de Necrosis Tumoral α
- VAChT: Transportador Vesicular de Acetilcolina
- VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- VLDL: Lipoproteína de Muy Baja Densidad

1. RESUMEN, RESUMO Y ABSTRACT

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa que constituye el tipo de demencia más común en la actualidad, representando el 60-70% de los casos. Fue descubierta en el año 1906 por el Dr. Alois Alzheimer, quien identificó las que, aún a día de hoy, se consideran las principales marcas histopatológicas de esta enfermedad: las placas amiloides, o placas seniles, y los ovillos neurofibrilares. Entre los principales síntomas de esta enfermedad se encuentran la pérdida de memoria, desorientación, dificultades con el lenguaje y cambios en la conducta.

Aunque el principal factor de riesgo es la edad y la mayoría de las personas que la padecen son mayores de 65 años, el Alzheimer no es una enfermedad inherente al envejecimiento, sino que son muchos los factores responsables de su aparición.

Se han propuesto múltiples teorías para explicar la neuropatología de la EA: la hipótesis colinérgica, la hipótesis de la cascada amiloide, la disfunción de la proteína tau o diversos factores genéticos, entre los que destaca en gen *APOE*, son los más relevantes. Sin embargo, pese a que se ha avanzado mucho en la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en su desarrollo, en la actualidad esta enfermedad permanece sin cura y los tratamientos disponibles se limitan a paliar los síntomas o retrasar su aparición.

Palabras clave: demencia, enfermedad de Alzheimer, etiología del Alzheimer, deterioro cognitivo, proteína precursora amiloide, proteína A β , placas amiloides, proteína tau, ovillos neurofibrilares, acetilcolina, neurodegeneración, neuroinflamación, ApoE4, inhibidores de colinesterasa, antiinflamatorios.

RESUMO

A enfermidade de Alzheimer é unha patoloxía neurodegenerativa que constitúe o tipo de demencia máis común na actualidade, representando o 60-70% dos casos. Foi descuberto en 1906 polo Dr. Alois Alzheimer, quen identificou as que, aínda hoxe en día, se consideran as principais marcas histopatolóxicas desta enfermidade: as placas amiloides, ou seniles, e os marañas neurofibrilares. Entre os principais síntomas desta enfermidade están a perda de memoria, a desorientación, as dificultades coa linguaxe e cambios na conduta.

Aínda que o principal factor de risco é a idade e a maioría das persoas que o padecen son maiores de 65 anos, o Alzheimer non é unha enfermidade propia do envellecemento, senón que son moitos os factores responsables da súa aparición.

Propuxéronse múltiples teorías para explicar a neuropatoloxía da EA: a hipótese colinérxica, a hipótese da cascada amiloide, a disfunción da proteína tau ou diversos factores xenéticos, entre

os que destaca o xene *APOE*, son as máis relevantes. Porén, aínda que se avanzou moito na comprensión dos mecanismos moleculares que interveñen no seu desenvolvemento, na actualidade esta enfermidade segue sen cura e os tratamentos dispoñibles limítanse a paliar os síntomas ou retrasar a súa aparición.

Palabras clave: demencia, enfermidade de Alzheimer, etiología do Alzheimer, deterioro cognitivo, proteína precursora amiloide, proteína A β , placas amiloides, proteína tau, marañas neurofibrilares, acetilcolina, neurodexeneración, neuroinflamación, ApoE4, inhibidores de colinesterasa, antilglutaminérxicos.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative pathology that is the most common type of dementia today, representing 60-70% of cases. It was discovered in 1906 by Dr. Alois Alzheimer, who identified those, that even nowadays, are considered the main histopathological marks of this disease: amyloid plaques, or senile plaques, and neurofibrillary tangles. Among the main symptoms of this disease are memory loss, disorientation, difficulties with language and changes in behaviour.

Although the main risk factor is age and the majority of people who suffer from it are over 65 years of age, Alzheimer's is not a disease inherent to aging, but rather many factors are responsible for its appearance.

Multiple theories have been proposed to explain the neuropathology of AD: the cholinergic hypothesis, the amyloid cascade hypothesis, tau protein dysfunction or various genetic factors, among which the *APOE* gene stands out, are the most relevant. However, although much progress has been made in understanding the molecular mechanisms involved in its development, this disease currently remains without a cure and the available treatments are limited to alleviating the symptoms or delaying their appearance.

Key words: dementia, Alzheimer's disease, Alzheimer's etiology, cognitive impairment, amyloid precursor protein, A β protein, amyloid plaques, tau protein, neurofibrillary tangles, acetylcholine, neurodegeneration, neuroinflammation, ApoE4, cholinesterase inhibitors, antilglutaminergic.

2. INTRODUCCIÓN

El término “demencia” se utiliza para referirse de forma genérica a un deterioro cognitivo suficientemente notable como para impedir que las personas lleven a cabo con normalidad las actividades diarias. A menudo, estas personas también presentan cambios en el estado de ánimo, en el comportamiento o pérdida de la motivación y del control emocional⁹

La demencia se clasifica mejor como síndrome que como enfermedad, es decir, se considera un conjunto de signos y síntomas que pueden tener múltiples causas subyacentes. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, representando entre el 60% y el 70% de los casos¹⁰⁻¹².

Otras formas habituales de demencia son, por ejemplo, la Demencia por Cuerpos de Lewy o la Demencia Vascular. Los límites que separan las distintas formas de demencia están difusos y suelen coexistir formas mixtas¹².

2.1. TIPOS DE DEMENCIA

Los tipos de demencia se pueden clasificar en dos grandes categorías: demencias “neurodegenerativas”, también conocidas como irreversibles, y “no-neurodegenerativas”, que potencialmente pueden ser reversibles. Los límites entre los distintos tipos están difusos y es posible que algunos coexistan a la vez, apareciendo formas mixtas, que pueden incluir hasta las dos categorías¹⁰⁻¹³.

2.1.1. DEMENCIAS NEURODEGENERATIVAS

❖ Enfermedad de Alzheimer

En la EA, se producen una serie de cambios característicos en el cerebro: depósitos anormales de una proteína conocida como “beta amiloide”, que forma placas seniles o amiloides; formación de ovillos neurofibrilares de tau, una proteína asociada a microtúbulos; y deficiencia de acetilcolina, un neurotransmisor implicado en la memoria y en el proceso de aprendizaje.¹⁴ En las etapas tempranas aparecen síntomas como desorientación, pérdida de memoria a corto plazo o dificultad para usar el vocabulario adecuado. A medida que la enfermedad avanza los síntomas pueden empeorar hasta el punto de que la persona no sea capaz de reconocer a sus familiares y amigos o incluso puede resultarle imposible comunicarse. La EA se suele diagnosticar después de los 60 años, aunque algunos casos se detectan desde los 30 años^{12,15,16}.

❖ Alfa-sinucleinopatías

Este grupo incluye enfermedades como el Parkinson o la Demencia con Cuerpos de Lewy, cuyo signo patológico principal es la acumulación de alfa-sinucleína en células del sistema nervioso, como pueden ser las neuronas ^{10-12,15,16}.

Después de la EA, la Demencia con Cuerpos de Lewy es la forma de demencia neurodegenerativa más común. En ella, se denomina “Cuerpos de Lewy” a los pequeños agregados de alfa-sinucleína que aparecen en las células del cerebro y que afectan a los neurotransmisores. Se suele diagnosticar de los 50 años en adelante ^{11,14}.

Entre los síntomas más característicos de la Demencia con Cuerpos de Lewy se encuentran: incapacidad de mantener la concentración y de organizarse, insomnio, pesadillas o alucinaciones visuales. Además, los pacientes presentan algún signo típico del Parkinson, como rigidez muscular o temblores ^{11,14}.

❖ Demencia Frontotemporal

La Demencia Frontotemporal (DFT) es el tercer tipo de demencia neurodegenerativa más común. Aunque, ocupa el segundo lugar, después de la EA, entre los pacientes más jóvenes de 65 años. La DFT engloba un grupo de enfermedades caracterizadas por la degeneración de los lóbulos frontal y temporal ¹¹. En este tipo de demencia, aparecen cantidades anómalas de proteína tau y proteína TDP-43 dañinas para las neuronas de los lóbulos en las que se acumulan¹⁷.

Las dos variantes de DFT más comunes son la variante “conductual” y la variante “lingüística”, también conocida como afasia progresiva primaria ¹¹. Por lo general, los daños en el lóbulo frontal se asocian con cambios en la conducta o problemas en el movimiento, y los daños en el lóbulo temporal suelen causar tanto dificultades con el lenguaje como cambios en el comportamiento. A medida que avanzan, estas dos variantes clínicas de DFT pueden converger a medida que se extiende la neurodegeneración ¹⁸.

En la DFT conductual, los síntomas pueden ir desde cambios en la personalidad, como apatía o rigidez mental, hasta cambios en la dieta (preferencia por lo dulce) ¹⁴.

En la afasia progresiva primaria los pacientes presentan dificultades con el lenguaje, como pausas en el medio de las frases y dificultad para encontrar o entender el significado de las palabras ¹¹.

2.1.2. DEMENCIAS NO NEURODEGENERATIVAS

❖ Demencia Vascolar

La Demencia Vascolar es el segundo tipo de demencia más común, después de la EA. Aparece cuando el riego sanguíneo al cerebro se interrumpe, lo que resulta en la muerte neural. Puede aparecer, por ejemplo, tras un ictus, por enfermedades hereditarias raras o por la enfermedad isquémica de vasos pequeños, conocida como enfermedad de Binswanger. Entre sus síntomas comunes, además de pérdidas de memoria y dificultades con el lenguaje, se encuentran la ansiedad o la depresión. Es importante llevar un estilo de vida saludable para prevenir esta enfermedad, puesto que existen multitud de factores de riesgo a tener en cuenta que pueden contribuir a su aparición, como pueden ser la diabetes, el tabaco, la hipertensión, la obesidad, etc.^{11,14}.

Además de todos los tipos mencionados, hay muchas otras enfermedades que son menos frecuentes, pero que también pueden causar demencia. Por ejemplo: la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, la degeneración corticobasal (DCB), la Esclerosis Múltiple o el virus de la inmunodeficiencia humana, conocido como VIH¹⁴.

2.2. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo incrementan o bien disminuyen la probabilidad de desarrollar demencia. Pueden ser factores inherentes a la persona o pueden ser factores modificables.

2.2.1. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

El principal factor de riesgo para el desarrollo de la demencia es la edad. Sin embargo, la demencia no es un evento inherente al envejecimiento.¹⁴.

Otro factor no modificable es el género, ya que, estadísticamente, más mujeres sufren Alzheimer y la Demencia Vascolar es más común en hombres¹⁴.

Un gran factor de riesgo es la genética. Numerosos estudios han demostrado la influencia de muchos genes en la susceptibilidad de las personas a padecer enfermedades, entre ellas la demencia¹⁹.

El alelo $\epsilon 4$ del gen *APOE* fue el primer factor de riesgo genético que se identificó para la EA y otros genes incrementan también la posibilidad de padecer Demencia Vascolar o DFT. Las personas con síndrome de Down son más propensas a desarrollar EA, puesto que tienen tres

copias del cromosoma 21, que contiene genes asociados con la producción de proteína beta amiloide. El Huntington es una enfermedad hereditaria que afecta a la mitad de las personas que presentan esta mutación ¹⁴.

2.2.2. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Los genes y el envejecimiento son factores que se pueden cambiar, pero esto no significa que no haya formas de reducir el riesgo de padecer demencia. En el informe de 2020 de la Comisión Lancet ⁷, se recogen 12 factores de riesgo que son potencialmente modificables y que evidencian que mediante cambios en los hábitos individuales o sociales se puede prevenir o retrasar la aparición de este síndrome. Son los siguientes:

❖ Educación y estimulación cognitiva

Un alto nivel educativo y una mayor estimulación cognitiva pueden ayudar a reducir el riesgo de demencia. Lo mismo ocurre con el caso opuesto, un bajo nivel educativo y poca estimulación cognitiva se correlacionan con un riesgo mayor.

El trabajo de Kremen et al. (2019), muestra como la capacidad cognitiva general aumenta proporcionalmente con el grado de educación recibida durante la niñez, hasta que en el final de la adolescencia alcanza una meseta que se mantiene prácticamente invariable a partir de los 20 años ²⁰. Se plantea además que la estimulación cerebral durante la infancia se mantiene en las edades avanzadas debido a que las personas con una mayor función cognitiva suelen buscar actividades que resultan más estimulantes a nivel cerebral ²¹. En esta línea, se demostró que las personas mayores de 65 años que realizaban con frecuencia acciones como leer, jugar a juegos como el ajedrez o apostar, tenían un riesgo menor de padecer demencia ²². Además, se ha descrito que en edades avanzadas el mantenimiento de la cognición se veía mejorado en personas que con frecuencia viajaban, tocaban música, realizaban ejercicio físico o participaban en actividades sociales ²³. Todo esto, sugiere que la estimulación de la actividad mental tiene un impacto directo favorable en el mantenimiento de la función cognitiva. Incluso, se ha visto que aparece un mayor deterioro cuanto menos exigente sea el trabajo que se realiza o cuanto antes se jubile la persona. Esto último fue puntualizado por trabajos que abarcan 12 años ²⁴ y metaanálisis que concluyeron que una edad de jubilación más avanzada, pero no un mayor número de años trabajados, se correspondía con un menor riesgo de padecer demencia ⁷.

❖ Discapacidad auditiva

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera que la pérdida auditiva se atribuye a personas que no son capaces de escuchar sonidos de 25 dB o menos (umbral de audición de 25 dB). Este factor de riesgo es uno de los que afecta a más personas y de una manera más

significativa. El estudio de Golub et al. (2020) encontró que se producía una disminución significativa de la cognición con cada aumento de 10 dB del umbral de audición. El uso de audífonos en estas personas parece ser capaz de reducir el riesgo de demencia.^{7,25}

❖ Traumatismos cerebrales

Estos traumatismos suelen ser causados por accidentes automovilísticos, deportes de contacto o de riesgo, armas de fuego, asaltos violentos o caídas, entre otros. Distintos estudios han encontrado un riesgo aumentado de demencia en personas que han sufrido estas lesiones^{7,26-30}.

❖ Hipertensión

Además de causar otros problemas de salud, la presión sanguínea alta también aumenta el riesgo de padecer demencia. La hipertensión puede causar daños microvasculares resultando en atrofia cerebral o lesiones en la materia blanca del cerebro. También puede causar microhemorragias, microinfartos o acumulación de péptido A β (una proteína cuya acumulación se relaciona con la demencia) al impedir su eliminación a través de la circulación sanguínea. Por esto, la medicación para la hipertensión se considera una terapia preventiva para la demencia.^{7,31-33}

❖ Actividad física

Diversos metaanálisis muestran como la población activa físicamente tiene un riesgo reducido de demencia y, a su vez, se observó como la incidencia de la demencia, y especialmente de la EA, era mayor en personas físicamente inactivas^{7,34-37}.

❖ Diabetes

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con un mayor riesgo de desarrollar demencia. Sin embargo, no se ha encontrado evidencia que indique si la medicación para la diabetes puede ayudar a reducir este riesgo o no. Los mecanismos responsables de esta relación tampoco están claros, pero se intuye que pueden ser multifactoriales, involucrando factores como cambios en el metabolismo de la glucosa, riesgo cardiovascular, inflamación, etc.^{7,38-40}

❖ Obesidad

Otro factor de riesgo modificable, en este caso a través de cambios en el estilo de vida, como la dieta y el ejercicio, es la obesidad. Se encontró evidencia de que la pérdida de peso en personas obesas estaba relacionada con una mejora en la memoria y la atención^{7,41,42}.

❖ Consumo excesivo de alcohol

El consumo abusivo de alcohol es un factor causal en multitud de enfermedades y está relacionado con cambios cerebrales y deterioro cognitivo. La relación entre el abuso de alcohol y la demencia se ha observado con especial claridad en personas que desarrollaron demencia a una edad inferior a los 65 años ^{7,43,44}.

❖ Tabaco

Fumar aumenta el riesgo de desarrollar demencia, no solo de las personas fumadoras, sino también de los fumadores pasivos. Determinar el nivel de asociación entre el tabaco y la demencia es complicado, puesto que aumenta también las probabilidades de desarrollar otras enfermedades como cáncer de pulmón o diabetes mellitus tipo 2 entre otras, lo que puede causar muerte a una edad más temprana, antes de llegar a desarrollar demencia. Se ha observado que dejar de fumar, a la edad que sea, puede reducir de manera significativa el riesgo de demencia ^{7,43,44}.

❖ Contaminación del aire

La contaminación del aire se asocia comúnmente con problemas de salud. Estudios con modelos de animales indican que las partículas contaminantes en el aire son causantes de una aceleración de la neurodegeneración a través de otros procesos como el procesamiento de la Proteína Precursora de Amiloide (APP), con la consiguiente acumulación de A β , un marcador histopatológico de la EA, o a través de enfermedades cardio y cerebrovasculares ^{7,45-47}.

❖ Falta de contacto social

El contacto social está asociado con una mejora cognitiva y con comportamientos beneficiosos para la salud. De hecho, muchas de las interacciones sociales de las personas que se encuentran en una etapa adulta o de vejez provienen de su relación de matrimonio y se comprobó, que las personas solteras o viudas (en su mayoría mujeres, puesto que suelen vivir más que sus maridos), tenían un mayor riesgo de desarrollar demencia ^{7,48}.

❖ Depresión

La depresión se considera parte del pródromo de la demencia, es decir, un síntoma que precede a la aparición de la enfermedad final (previo a un diagnóstico), pero también se considera un factor de riesgo. Por eso, se plantea una posible causalidad inversa, por la cual la depresión se produce como resultado de la demencia o, por el contrario, la demencia es un factor de riesgo que puede llevar al desarrollo de la demencia. Se ha observado en distintos estudios que la demencia no mejora con tratamientos antidepresivos, pero un estudio con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ⁴⁹ encontró que al menos cuatro años de tratamiento podían reducir la

progresión hacia el diagnóstico clínico de la EA, por lo que la posibilidad de que los antidepresivos tengan efectos positivos sobre la demencia sigue abierta ^{7,50-53}. En la Figura 1, se identifican de forma esquemática los factores de riesgo no modificables que pueden afectar a la aparición de demencia.

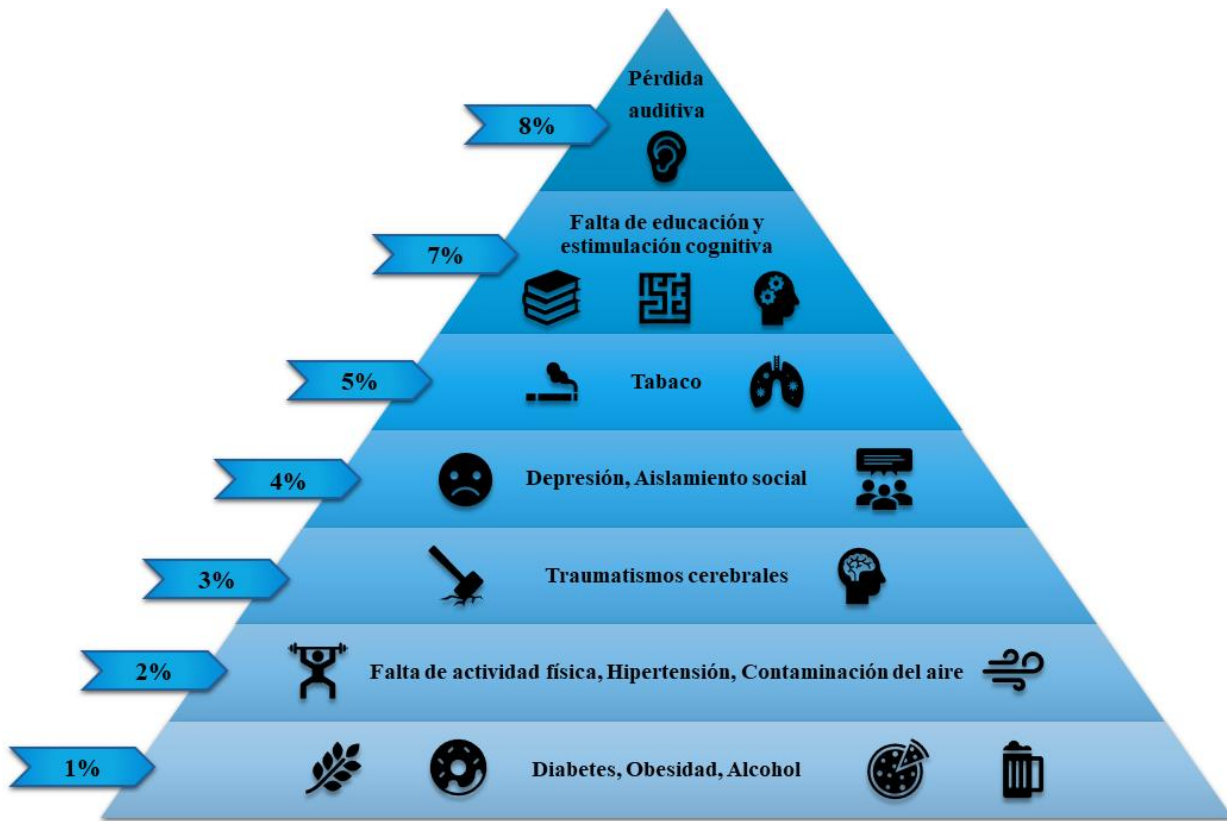


Figura 1. Factores de riesgo modificables en la demencia. Se muestra a la izquierda el impacto de cada factor de riesgo, representando en tanto por ciento la reducción de prevalencia de la demencia que se corresponde con la eliminación de cada uno. Adaptado de ⁷.

2.3. IMPACTO SOCIOECONÓMICO

La demencia tiene un gran impacto físico, psicológico, social y económico, tanto para las personas que la padecen como para su entorno cercano. La estigmatización de la demencia, así como la falta de concienciación y comprensión de la misma, supone a menudo un obstáculo para su diagnóstico y atención temprana ^{1,12,54}.

En la actualidad, se estima que aproximadamente 55 millones de personas padecen demencia en todo el mundo, una cifra que aumenta en 10 millones cada año que pasa. La mayoría de estas personas vive en países de ingreso medio y cada tres segundos aparece un nuevo caso de demencia y se estima que tres de cada cuatro casos no son diagnosticados. ^{1,55,56}.

En 2019, el coste de la demencia en las economías mundiales se estimó en 1.300 billones de dólares americanos (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), de los cuales el 16% corresponden a costes médicos, el 34% a los costes asociados a residencias, cuidadores y demás servicios sociales y el 50% restante a los cuidadores informales, es decir, a los familiares y amigos que dedican, de promedio, unas cinco horas diarias a la supervisión y atención del enfermo ¹. En 2024 solo para las personas mayores de 65 años el coste asociado a la demencia fue de 360 billones de dólares ⁵⁷

Impacto económico mundial de la demencia
(billones de dólares americanos)

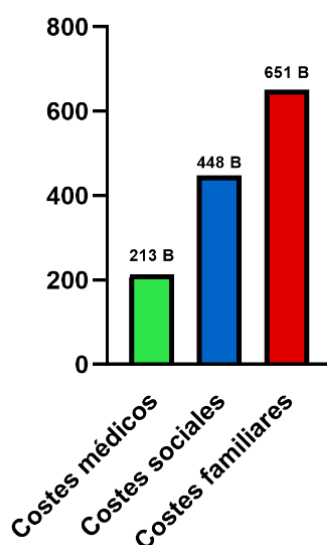


Figura 2. División de los costes mundiales asociados a la demencia. Adaptado de ¹.

La demencia, afecta especialmente a las mujeres, tanto de manera directa como indirecta. Por un lado, la edad es un gran factor de riesgo y presentan una mayor esperanza de vida que los hombres. Por otro lado, son responsables del 70% de las horas dedicadas a los cuidados que reciben los pacientes ¹². El DALY (disability-adjusted life year) es una medida de tiempo que combina los años de vida perdidos por muerte prematura y los años de vida saludables perdidos por discapacidad. Desde el año 2000, las muertes en mujeres provocadas por Alzheimer y otras demencias se ha triplicado, suponiendo un 80% más de muertes y un 70% más de DALYs que en hombres ⁵⁸. En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, se muestra la progresión de muertes por enfermedad de Alzheimer y otras demencias en Europa entre el año 2000 y 2019, donde se aprecia que a principios del siglo XXI la demencia constituía la décima causa de muerte, pero ha progresado hasta alcanzar el tercer puesto en el año 2019.

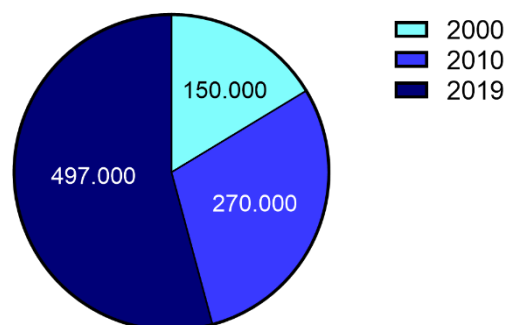


Figura 3. Número de muertes en Europa por Alzheimer y otras demencias. Adaptado de ³.

1.3. PREVALENCIA A NIVEL MUNDIAL DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Como ya se ha mencionado previamente, el Alzheimer constituye la principal causa de demencia entre la población mundial mayor de 65 años. En el año 2019, fue clasificada como la sexta causa de muerte más frecuente en los Estados Unidos y la quinta entre personas de 65 o más años. Sin embargo, en 2020 y 2021, cuando el COVID-19 se convirtió en la tercera causa más frecuente de muerte, el Alzheimer se vio relegado al séptimo puesto ⁵⁷. La elevada prevalencia a nivel mundial de la EA, junto con el gran coste socioeconómico que supone esta enfermedad para la sociedad la convierten en un importantísimo problema de salud pública. Es por esto, precisamente, que es necesario continuar avanzando en la investigación médica para poder encontrar una solución para esta problemática ⁵⁹.

La organización *Alzheimer Europe* estimó la prevalencia de la demencia en Europa y el número de personas que la sufren, basándose en los estudios europeos más recientes y relevantes, en su anuario de 2019. En la Tabla 1, se recogen los datos de algunos de los países europeos publicados por esta organización junto con la predicción del programa EuroCoDe 2008. En conjunto, los datos obtenidos en 28 países de Europa (28-UE) mostraron que la EA afectaba en total a casi 9 millones de personas, lo que suponía un 1,73% de la población.

Tabla 1. Prevalencia de la EA en 13 países de Europa en el año 2019. Adaptado de: ².

País	Alzheimer Europe 2019				Predicción EuroCoDe 2008	
	Hombres	Mujeres	Total	% de la población	Total	% de la población
Alemania	511.050	1.074.115	1.585.166	1,91	1.767.167	2,13
Austria	46.537	100.263	146.801	1,66	162.389	1,84
Bélgica	61.173	131.753	192.926	1,69	216.891	1,90
Dinamarca	30.228	57.148	87.377	1,51	97.161	1,68
España	271.984	580.758	852.741	1,83	960.768	2,06
Finlandia	29.980	65.856	95.836	1,74	107.067	1,94
Francia	374.260	853.298	1.227.558	1,83	1.379.257	2,06
Grecia	75.538	138.141	213.678	1,99	240.819	2,24
Italia	402.965	876.402	1.279.366	2,12	1.433.000	2,37
Países bajos	87.292	169.239	256.532	1,49	286.432	1,67
Polonia	147.733	377.351	525.084	1,38	586.264	1,54
Portugal	59.989	133.527	193.516	1,88	217.204	2,11
Reino Unido	356.741	674.656	1.031.396	1,56	1.154.729	1,74

Es de destacar, que la misma organización prevé un incremento importante de la EA en el año 2025, tal como se muestra en la Tabla 2. Se estima, que el próximo año esta enfermedad afectará a 10 millones de personas en estos 28 países, un 2% de su población, lo que representa un incremento de la tasa de 0,27% en tan solo 5 años.

Tabla 2. Prevalencia de la EA en 13 países de Europa en el año 2025. Adaptado de: ²

País	Hombres	Mujeres	Total	% de la población
Alemania	609.950	1.204.392	1.814.342	2,17
Austria	57.415	111.235	168.650	1,83
Bélgica	64.940	146.034	210.974	1,79
Dinamarca	38.368	68.166	106.534	1,81
España	322.025	670.242	992.267	2,13
Finlandia	39.449	77.960	117.409	2,11
Francia	445.533	944.133	1.389.666	2,10
Grecia	85.214	155.763	240.977	2,37
Italia	475.700	984.870	1.460.570	2,44
Países bajos	116.455	200.625	317.080	1,83
Polonia	191.759	462.692	654.451	1,74
Portugal	72.005	157.909	229.914	2,29
Reino Unido	439.650	770.875	1.210.525	1,75

Siguiendo esta tendencia, las previsiones para el año 2050 indican que la cifra de afectados aumentará hasta los 16 millones de personas, alcanzando el 3,28% de la población conjunta de estos países. En la Tabla 3, se reflejan los datos previstos en algunos de dichos países.

Tabla 3 Prevalencia de la EA en 13 países de Europa en el año 2050. Adaptado de: ²

País	Hombres	Mujeres	Total	% de la población
Alemania	995.472	1.752.706	2.748.178	3,43
Austria	106.137	184.362	290.499	3,18
Bélgica	132.237	228.529	360.766	2,95
Dinamarca	61.134	104.494	165.628	2,65
España	589.784	1.151.679	1.741.463	3,99
Finlandia	59.055	112.544	171.599	3,13
Francia	729.311	1.507.371	2.236.682	3,31
Grecia	128.922	227.536	356.458	3,95
Italia	773.245	1.474.470	2.247.715	4,13
Países bajos	204.378	335.843	540.221	3,15
Polonia	348.007	727.092	1.075.099	3,23
Portugal	110.969	235.936	346.905	3,82
Reino Unido	743.399	1.233.999	1.977.398	2,67

En España se ha producido un descenso en la población, que se espera que continúe en el periodo 2018-2025 y que se incremente aún más de cara a 2050, año en el que se estima que la cifra de personas con demencia se duplique con respecto a la actual (Figura 4).

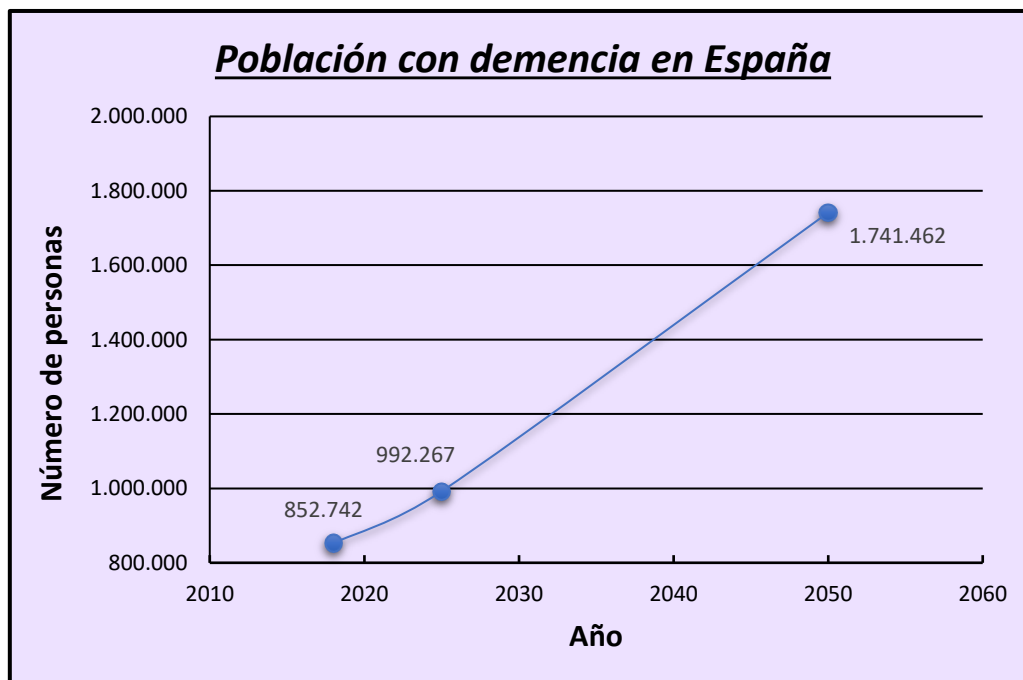


Figura 4 Número de personas con demencia previsto en España en los próximos años.²

Esto significa que la enfermedad tendrá una prevalencia del 3,99% en 2050 (Tabla 6) en comparación con el 2,83% de 2018 (Tabla 4). A este descenso de la población se le suma el envejecimiento de la misma, siendo la edad un factor de riesgo esencial en esta enfermedad, que no hará más que crecer debido al aumento de la esperanza de vida y la baja natalidad.

Tabla 4. Distribución de la población y casos de demencia por rango de edad en España durante el año 2018. Adaptada de: ².

España - 2018						
Rangos de edad	Población total	Hombres	Hombres con demencia	Mujeres	Mujeres con demencia	Total de personas con demencia
30-59	20.968.880	10.503.348	16.805	10.465.532	9.419	26.224
60-64	2.713.839	1.316.834	2.634	1.397.005	12.573	15.207
65-69	2.406.131	1.147.212	12.696	1.258.919	18.889	31.585
70-74	2.126.644	983.119	30.453	1.143.525	38.911	69.364
75-79	1.538.604	679.146	47.384	859.458	76.722	124.106
80-84	1.422.641	576.201	61.466	846.440	110.481	171.947
85-89	953.320	345.121	56.230	608.199	151.141	207.371
90+	512.154	149.234	44.316	362.920	162.622	206.938
Población 30-90+	32.642.213	15.700.215	271.984	16.941.998	580.758	852.742
Total de la población española	46.658.447	% de la población total con demencia: 1,83%				

A continuación, en la Tabla 5, se muestran las predicciones de *Alzheimer Europe* para la población española en 2025. Se puede observar cómo la población en España ya presenta una ligera disminución a la vez que aumenta notablemente la edad media de sus habitantes. Además, porcentaje total de población con Alzheimer vemos que asciende hasta el 2,13%, superando levemente el aumento medio esperado en los 28-UE.

Tabla 5. Distribución de la población y casos de demencia por rango de edad en España durante el año 2025. Adaptada de: ².

España - 2025						
Rangos de edad	Población total	Hombres	Hombres con demencia	Mujeres	Mujeres con demencia	Total de personas con demencia
30-59	19.780.767	9.972.301	15.956	9.808.466	8.828	24.784
60-64	3.333.881	1.627.507	3.255	1.706.374	15.357	18.612
65-69	2.838.519	1.355.087	14.996	1.483.432	22.257	37.253
70-74	2.276.136	1.062.116	32.900	1.214.020	41.310	74.210
75-79	2.012.970	900.323	62.816	1.112.647	99.324	162.140
80-84	1.527.532	642.255	68.512	885.277	115.550	184.062
85-89	923.971	349.395	56.926	574.576	142.786	199.712
90+	726.239	224.489	66.663	501.750	224.831	291.494
Población 30-90+	33.420.015	16.133.473	322.024	17.286.542	670.243	992.267
Total de la población española	46.577.097	% de la población total con demencia: 2,13%				

Finalmente, en la Tabla 6, destaca un aumento en la población de 75-79 años, que duplica con creces su número. El total de personas con demencia se calcula que será de 1,7 millones de personas en todo el país, lo que equivale al 3,99% de su población.

Tabla 6. *Distribución de la población y casos de demencia por rango de edad en España durante el año 2050.* Adaptada de ².

España - 2050						
Rangos de edad	Población total	Hombres	Hombres con demencia	Mujeres	Mujeres con demencia	Total de personas con demencia
30-59	14.191.139	7.247.099	11.595	6.944.040	6.250	17.845
60-64	2.556.715	1.260.729	2.521	1.295.986	11.664	14.185
65-69	3.090.362	1.492.321	16.515	1.598.041	23.977	40.492
70-74	3.603.306	1.736.371	53.786	1.866.935	63.527	117.313
75-79	3.321.483	1.571.538	109.647	1.749.945	156.214	265.861
80-84	2.713.389	1.207.156	128.772	1.506.233	196.599	325.371
85-89	1.980.840	800.324	130.395	1.180.516	293.366	423.761
90+	1.352.695	459.839	136.551	892.856	400.083	536.634
Población 30-90+	32.809.929	15.775.377	589.782	17.034.552	1.151.680	1.741.462
Total de la población española	43.637.408	% de la población total con demencia: 3,99%				

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es ofrecer una revisión, lo más actualizada posible, de la literatura existente sobre la forma de demencia más común, la enfermedad de Alzheimer. Para ello, se han establecido los siguientes objetivos específicos:

1. Identificar los principales tipos de demencia, así como los factores de riesgo asociados y su impacto social y económico.
2. Revisar los datos de prevalencia mundial de la EA y ofrecer una previsión de su evolución en los próximos años.
3. Definir la etiología y las etapas de la EA.
4. Analizar los principales mecanismos e hipótesis que explican la neuropatología de la EA.
5. Recoger los tratamientos disponibles actualmente para la EA.
6. Presentar posibles terapias futuras.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. MATERIALES

En este trabajo, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed, así como en el motor de búsqueda Google Scholar. También se han consultado páginas de organizaciones reconocidas como National Institute of Health (NIH), National Institute of Aging (NIA), la Organización Mundial de la Salud (OMS) o Alzheimer's Disease International.

Se incluyeron mayoritariamente artículos publicados en inglés, aunque también se han incluido algunos publicados en español.

4.3. MÉTODOS

A la hora de seleccionar los artículos incluidos en esta revisión, se ha dado prioridad a los que habían sido publicados más recientemente, buscando siempre que la información estuviese lo más actualizada posible, con el fin de evitar datos obsoletos que actualmente hayan sido refutados o sustituidos por otros nuevos.

La estrategia seguida comenzó con búsquedas de términos muy generales en las bases de datos mencionadas previamente. Entre estos se incluían, por ejemplo, "Alzheimer's disease", "Dementia", "Causes of Alzheimer's disease" o "Alzheimer's disease: molecular mechanisms". Posteriormente, se expandió la búsqueda a conceptos más concretos que abarcan desde las principales hipótesis sobre la causa de la enfermedad, hasta la implicación de proteínas concretas en el mecanismo molecular implicado en su desarrollo o los modelos animales que se utilizan en los ensayos clínicos: "Amyloid Hypothesis", "ApoE in Alzheimer's disease", "tau hyperphosphorylation", etc.

Los artículos a partir de los cuales se incorporó la información al trabajo fueron revisados y contrastados con otras publicaciones con contenidos similares, tratando de esta manera de identificar discrepancias o coincidencias entre distintos estudios y autores.

Dado que el objetivo principal es la revisión bibliográfica de la literatura actual, se ha omitido la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección, se revisa la neuropatología de la EA, haciendo especial hincapié en la etiología de la enfermedad, las etapas de la misma, las alteraciones celulares que se observan en los pacientes de la EA y, por último, los medicamentos empleados para retrasar la aparición de los síntomas y las posibles terapias futuras.

5.1. ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

La EA fue descubierta por el Dr. Alois Alzheimer, un neurobiólogo y psiquiatra alemán que examinó, en 1906, el cerebro de Auguste Deter, una mujer de 51 años que había muerto de una enfermedad mental extraña⁶⁰.

El doctor, que había conocido a la mujer en 1901, realizó un seguimiento de su evolución durante casi cinco años hasta su muerte. Entre sus síntomas se encontraban la pérdida de memoria, un comportamiento impredecible y dificultades con el lenguaje. En su tejido cerebral encontró marañas de fibras enredadas (ovillos neurofibrilares u ovillos de tau) y muchas aglomeraciones anormales (placas amiloides). Hoy en día, estos signos se siguen considerando como características histopatológicas principales en la enfermedad de Alzheimer⁶⁰. En la Figura 5, se representan los principales daños histopatológicos asociados a la enfermedad.

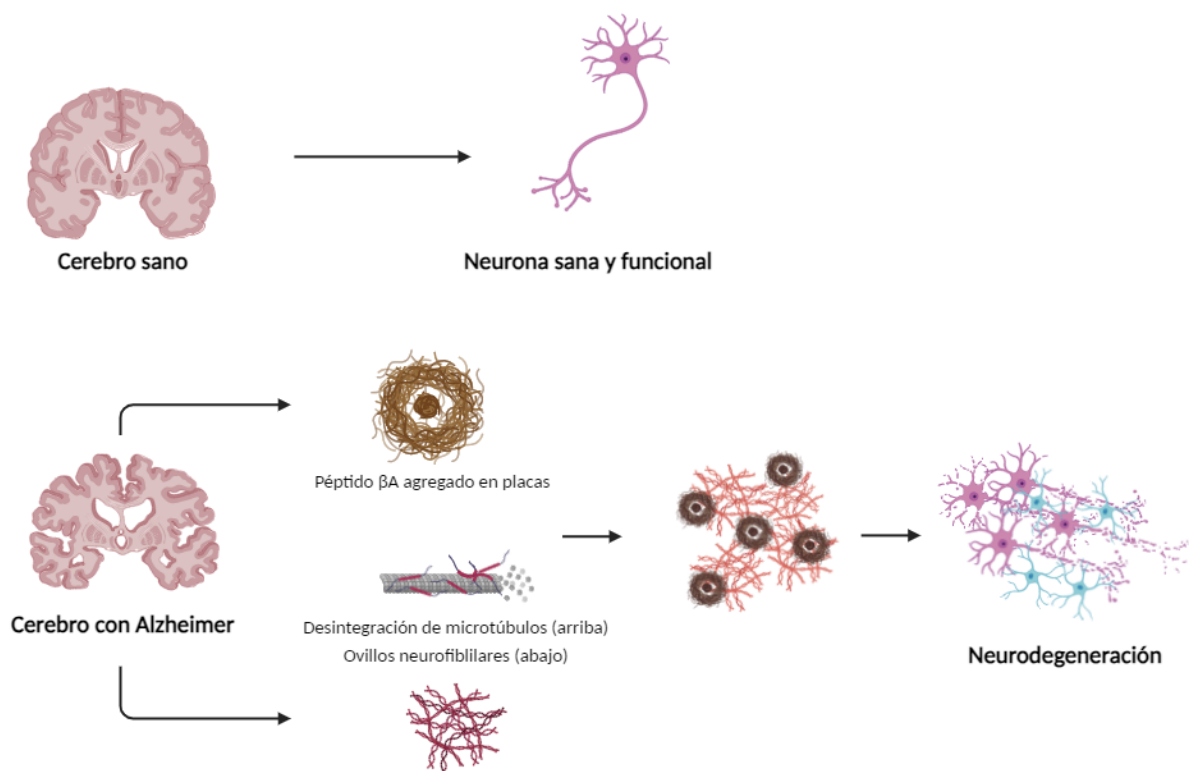


Figura 5. Estructura cerebral y neuronal en cerebros sanos y EA. Imagen realizada con BioRender.

El daño cerebral suele ocurrir inicialmente en el hipocampo y en la corteza entorrinal, estructuras cerebrales esenciales en la formación de recuerdos. Cuantas más neuronas mueren, más partes del cerebro se van viendo afectadas y el cerebro va disminuyendo su tamaño hasta que finalmente, el daño es generalizado ⁶¹. En la Figura 6, se muestra una imagen donde se representa la afectación del cerebro en pacientes con EA.

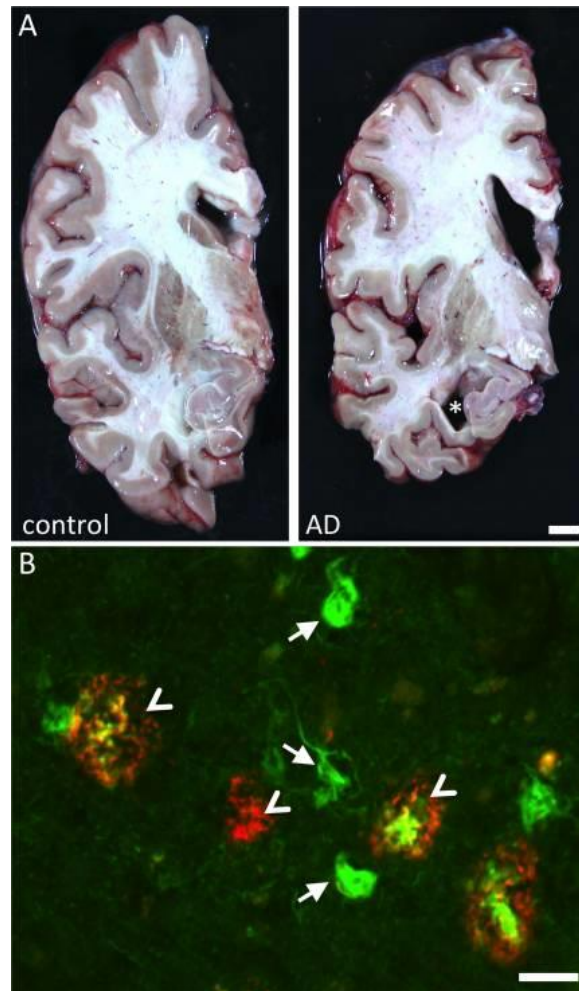


Figura 6. *Neuropatología de la EA.* En la imagen, se muestra la disminución del tamaño de la corteza cerebral y del hipocampo (marcado con un asterisco), así como, la acumulación de placas de A β , marcadas con flechas (\rightarrow) y teñidas de verde, y los depósitos neurofibrilares de tau, señalados con puntas de flecha (\leftarrow) y teñidos en rojo ⁶.

5.2. ETAPAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El Alzheimer, desde un punto de vista clínico, se entiende mejor si se conceptualiza como un *continuum* que incluye las fases asintomáticas (fases preclínicas) y las fases sintomáticas (fases clínicas). En este sentido, un “*continuum*” se define como “algo que cambia de carácter gradualmente o en etapas muy leves sin puntos divisorios claros” (definición del diccionario de

Cambridge), y que solo es fácil de diferenciar comparando la etapa inicial con la final. Hace años, se usaban los términos “enfermedad de Alzheimer” y “demencia de Alzheimer” indistintamente, pero actualmente este último se considera una etapa dentro del “*continuum*”⁶².

Aunque la progresión de la enfermedad varía en cada individuo, se pueden considerar las siguientes etapas:

1. Etapa preclínica: comienzan a acumularse las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares de tau. Estos cambios solo pueden detectarse a través de pruebas de imagen o mediante biomarcadores, ya que no hay signos externos detectables de enfermedad. En la actualidad estas pruebas no están implementadas en la rutina clínica. Esta fase puede extenderse años o décadas⁶².
2. Deterioro cognitivo leve (DCL) debido a la enfermedad de Alzheimer: también conocida como EA prodrómica o EA previa a la demencia, es la etapa más temprana en la que empiezan a apreciarse los primeros síntomas. Las personas comienzan a tener leves pérdidas de memoria, dificultad para seguir conversaciones, desorientación, problemas en la toma de decisiones, etc. Se consideran cambios que no tienen un impacto significativo en la vida diaria.
El DCL se puede considerar una fase que se encuentra entre lo que es un deterioro cognitivo esperado causado por el envejecimiento normal y un deterioro más significativo a causa de la demencia⁶².
3. Demencia de Alzheimer: en esta fase es donde se diagnostica con mayor frecuencia la EA, cuando las personas ya tienen demencia, presentando un deterioro cognitivo y funcional progresivo. Eventualmente, a medida que avanzan en el espectro del Alzheimer, los pacientes dejarán de reconocer a sus familias, tendrán dificultades para realizar tareas básicas como orinar o tragar, perdiendo totalmente su independencia y finalmente terminarán falleciendo, probablemente por complicaciones relacionadas con este deterioro^{4,13}.

5.3. NEUROPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Varias teorías explican la fisiopatología de la neurodegeneración y la causa de esta demencia:

5.3.1. HIPÓTESIS DE LA CASCADA AMILOIDE (NEURODEGENERACIÓN ASOCIADA A LAS PLACAS AMILOIDES)

La hipótesis amiloide plantea que la degradación del péptido β -amiloide, derivado de la Proteína Precursora de Amiloide (APP), disminuye con la edad o por condiciones patológicas, lo que

conduce a su acumulación produciendo neurotoxicidad y causa finalmente la muerte de células neuronales ⁵⁹.

La APP es una proteína transmembrana, sobre la que actúan las enzimas α -secretasa, β -secretasa y la γ -secretasa provocando la liberación de péptido β -amiloide y de otras proteínas. La APP presenta un solo dominio, con una parte extracelular y otra intracelular, y se encuentra en diferentes tipos de células como pueden ser neuronas, astrocitos, células de la glía u oligodendrocitos. El gen que la codifica se encuentra localizado en el cromosoma 21 y da lugar a 8 isoformas cuando se expresa, entre las que destaca la APP695, la más abundante en el cerebro ⁵⁹. La APP se sintetiza en el retículo endoplasmático y posteriormente es transportada al aparato de Golgi, donde sufre distintas modificaciones postraduccionales que incluyen fosforilaciones, glicosilaciones y sulfataciones principalmente en los residuos aminoacídicos de tirosina. La APP es transportada a lo largo de los axones conjuntamente con la calnexinas y sortilinas ⁶³. Los niveles celulares de APP se reducen en personas con EA y el grado de disminución se relaciona con unos niveles de A β aumentados ⁶⁴. En este sentido, la hipótesis de la cascada amiloide plantea que la APP puede ser procesada por 2 vías diferentes:

- a) En condiciones fisiológicas normales la APP sigue la vía no amiloidogénica, en la que es catabolizada en primer lugar por la α -secretasa, dando como resultado un fragmento N-terminal, (s)APP α , que se secreta al espacio extracelular, junto con un fragmento C-terminal de 83 aminoácidos. El segmento CTF83, que permanece unido a la membrana plasmática, es procesado por la γ -secretasa, cuyas subunidades catalíticas están representadas por las presenilinas (PSEN1 Y PSEN2) escinde el CTF83 generando un péptido pequeño soluble, p3, y el péptido intracelular AICD/AID (Dominio C-terminal Intracelular Amiloide/ Dominio Intracelular Amiloide), que presenta múltiples funciones fisiológicas. AICD/AID puede translocarse al núcleo e interactuar con la proteína Fe65, un adaptador nuclear, y con la acetiltransferasa de histona Tip60 formando un complejo multimérico que es capaz de inducir la transcripción de genes ^{59,65-67}. Esta ruta es muy importante porque la (s)APP α mejora la plasticidad sináptica, la resistencia de las neuronas al estrés oxidativo y metabólico, el aprendizaje y la memoria y también regula la excitabilidad neuronal ⁵⁹.
- b) En la enfermedad de Alzheimer la APP es procesada por la β -secretasa y en este caso se iniciaría la vía amiloidogénica (situación neuropatológica). La β -secretasa 1 (BACE1), principal β -secretasa neuronal, fragmentará la APP por el extremo N-terminal, en una posición situada a 99 aminoácidos del extremo C-terminal, dando lugar a un fragmento extracelular soluble, (s)APP α , y un CTF99. Posteriormente, la γ -secretasa puede ejercer su corte proteolítico en CTF99 en diferentes posiciones generando péptidos A β , de entre 37 y 49 aminoácidos, que permanecerán en el dominio extracelular, y AICD/AID ^{59,67}.

Teniendo en cuenta estos procesos, la cascada que inicia la α -secretasa se considera neuroprotectora, al contrario que la que inicia la β -secretasa, por lo que su inactivación ha sido considerada como una posible solución para evitar que se desarrolle esta enfermedad. Sin embargo, BACE1 es una proteasa aspártica involucrada en el desarrollo y la función cerebral. Además de escindir APP, ejerce su función sobre otros sustratos como la neuregulina o los canales de sodio dependientes de voltaje ⁶⁷. BACE1 se encuentra elevada en la corteza cerebral de los pacientes con EA y su expresión aumenta con la edad ⁶⁴.

Se han realizado estudios con ratones BACE1 KO (ratones en los que el gen de la BACE1 está inactivado), que demuestran que una supresión de la función de esta secretasa está directamente relacionada con la hipomielinización en el sistema nervioso, a nivel central y periférico, y con la aparición de un conjunto de características que se asemejan al fenotipo observado en la esquizofrenia. Además, en estos animales se observaron alteraciones en las corriente de Na⁺ de las células de Purkinje en el cerebelo, que pueden causar convulsiones, lo cual se atribuyó a la inacción de la BACE1 sobre los canales de sodio dependientes de voltaje. Estos ratones, presentaron problemas en la transmisión sináptica de la sinapsis y alteraciones en la plasticidad neuronal en determinadas áreas del hipocampo, lo cual ocasionaba déficits cognitivos, emocionales y conductuales ⁶⁷.

Entre las diferentes isoformas de péptido A β que se pueden generar, A β 42 y A β 40 son los más relevantes. A β 40 es la especie predominante y A β 42 es más neurotóxica y propensa a la agregación, siendo el principal componente de las placas seniles ⁵⁹.

Cuando A β 42 se oligomeriza y acumula formando las placas seniles, ejerce un efecto tóxico en las sinapsis neuronales de la corteza asociativa y del sistema límbico. Tras esto, se produce una respuesta glial, una activación de la microglía circundante y la activación de los astrocitos, lo que da lugar a una respuesta inflamatoria mediante la liberación de citosinas y componentes del sistema del complemento. También se produce la alteración de la homeostasis del ion calcio, lo que provoca que se inactiven las fosfatasa y se hiperactiven las proteínas cinasas. De este modo, se produciría la hiperfosforilación de la proteína tau y se formarían los ovillos neurofibrilares. Estos, se acumulan en las sinapsis y cuerpos neuronales ocasionando la muerte neuronal mediante apoptosis y déficit de neurotransmisores ⁵⁹.

Las proteínas A β (especialmente la A β 42) y la tau han sido el objetivo principal para terapias de la enfermedad del Alzheimer. Sin embargo, esto es algo que hasta la fecha no se ha conseguido ⁵⁹.

El estudio de la agregación de A β ha sido fundamental para la investigación de la EA, revelando uno de los principales inconvenientes de esta hipótesis: la escasa correlación entre el grado de

deterioro cognitivo de los pacientes con la presencia de placas seniles. Se han encontrado placas en cerebros sanos sin ningún indicio de demencia. Esto nos indica que estos depósitos de péptido A β no son suficientes para determinar la demencia ⁵⁹.

En resumen, la APP es una proteína generalmente beneficiosa que regula la supervivencia neuronal, la protección ante estímulos externos tóxicos, la plasticidad sináptica, el crecimiento de neuritas y la adhesión celular. Sin embargo, si se metaboliza por la vía amiloidogénica, la formación de péptidos A β 40/42 induce estrés oxidativo, perturba la homeostasis del calcio celular, altera el metabolismo energético y el de la glucosa, interfiere en la sinapsis y disminuye la plasticidad neuronal ⁵⁹.

Actualmente, se están proponiendo otras hipótesis como la de la neuroinflamación, la alteración de la actividad mitocondrial y la influencia del metabolismo, en concreto del colesterol y la insulina. La cantidad de frentes abiertos que podrían afectar a la enfermedad y el añadido de que todavía no se conoce del todo el mecanismo de la muerte neuronal por apoptosis son un reflejo de la gran complejidad de la enfermedad ⁵⁹.

5.3.2. PROTEÍNA TAU (OVILLOS NEUROFIBRILARES)

La EA es una tauopatía, un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la acumulación y agregación patológica de tau en el cerebro dando lugar a la formación de ovillos neurofibrilares (NFTs) dentro de las células nerviosas, interfiriendo con su función y, eventualmente, causando la muerte celular. Los NFTs se pueden observar en otras enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Pick (PiD) o la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) ⁶⁸.

La proteína tau es una proteína que normalmente desempeña un papel importante en el mantenimiento de la estructura y la estabilidad de los microtúbulos, componentes celulares necesarios para el transporte de nutrientes y otras sustancias dentro de las células nerviosas. Está codificada por el gen *MAPT*, que contiene 16 exones y se encuentra en el cromosoma 17. El *splicing* alternativo de los exones 2, 3 y 10 resulta en las 6 isoformas de Tau presentes en el cerebro humano. El exón 10 es particularmente relevante porque parece que es el que determina la formación de isoformas con 3 (3R) o 4 (4R) repeticiones de una secuencia de aproximadamente 32 aminoácidos en el dominio de unión a microtúbulos (MDB). La inclusión del exón 10 define las isoformas 4R, mientras que su exclusión resulta en las isoformas 3R.

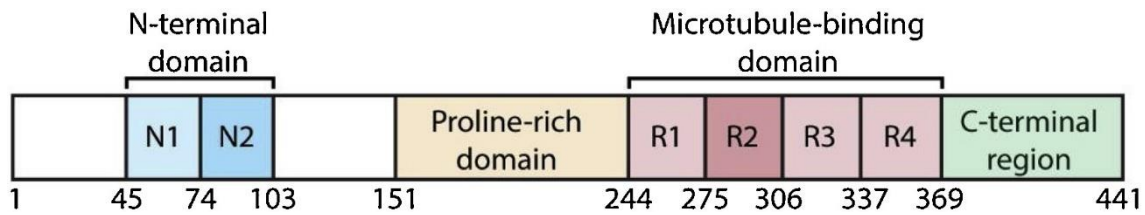


Figura 7. Estructura de la proteína tau ⁶⁹.

La proteína tau se puede dividir en cuatro regiones, que se pueden apreciar en la Figura 7: un dominio C-terminal, un dominio N-terminal, un dominio rico en prolina y un dominio de unión a microtúbulos (MBD). El dominio N-terminal, rico en cargas negativas, ayuda a la separación de los distintos microtúbulos mediante repulsión electrostática. El dominio C-terminal, regula la interacción de microtúbulos con las membranas plasmáticas, su polimerización y contribuye al espaciado de los mismos con su carga neutra. Los dos dominios restantes, el MBD y el dominio rico en prolina presentan residuos aceptores de aminoácidos e interaccionan con proteínas de señalización, que pueden cambiar el estado conformacional y la actividad de tau o pueden ser modificadas por esta. Estos sitios de unión permiten múltiples opciones de cara a la señalización celular. La región flanqueante de MBD contiene la mayoría de los residuos aceptores de fosfato, cuya fosforilación cumple multitud de funciones como la regulación del transporte axonal o la polimerización de microtúbulos ⁶⁵.

Debido a esa repetición extra, la tau 4R se une de manera más efectiva a los microtúbulos y estimula su ensamblaje más fuertemente. En condiciones normales, un cerebro humano adulto presenta tau 3R y tau 4R en las mismas proporciones. Se han encontrado múltiples mutaciones en el gen *MAPT* que causan FTPD-17T (Demencia Frontotemporal con Parkinsonismo ligada al cromosoma 17 y específicamente caracterizada por patología de tau). Dichas mutaciones no alteran la secuencia primaria de tau y solo interrumpen el *splicing* del exón 10, por lo que se propone que el desajuste del ratio 1:1 de tau 3R y 4R es suficiente para causar neurodegeneración y demencia, incluso sin la presencia de placas amiloides ^{59,64,65,70}.

El *splicing* de los exones 2 y 3 dictamina el número de inserciones casi amino terminales, resultando en isoformas que pueden presentar 0, 1 o 2 inserciones (0N, 1N o 2N). Estas repeticiones, al igual que las del MBD, también tienen la capacidad de unirse a microtúbulos y promover su ensamblaje ⁶⁵. En el extremo N-terminal, la inclusión del exón 3 requiere necesariamente la inclusión del exón 2. La inclusión del exón 2 en ausencia del exón 3 resulta en isoformas 0N, mientras que, en el caso contrario, en ausencia del 2 e inclusión del 3 se obtienen isoformas 2N ⁷¹.

La acumulación de diferentes isoformas de tau parece ser diferente en las patologías en las que está implicada. Por ejemplo, la acumulación de tau 1N4R aparece en la PSP y las isoformas 0N aparecen en el córtex temporal de la EA ⁷¹.

En situaciones patológicas, los filamentos anormales de tau hiperfosforilada pueden retorcerse entre sí formando filamentos helicoidales emparejados (PHF o *Paired Helical Filaments*) que se convierten en ovillos neurofibrilares (*Neurofibrillary tangles* o NFTs) durante el curso de la EA. Los NFTs se acumulan en axones, dendritas y citoplasma neuronal. La evolución de los NFTs puede dividirse en tres etapas. Primero, tiene lugar la fase de enrollado, en la que la tau fosforilada se acula en el compartimento somatodendrítico. Después, se forman los PHF, que se convierten en NFTs maduros que se desplazan hacia la parte periférica del soma. Por último, las marañas extracelulares, que resultan de la pérdida de neuronas por la acumulación de grandes cantidades de tau filamentosa con resistencia parcial a la lisis ^{4,72}.

La función de tau más estudiada, sobre todo en sistemas in vitro libres de células, es su capacidad de promover el ensamblaje y la estabilidad de los microtúbulos. Sin embargo, el silenciamiento o la reducción de la expresión de tau en neuronas primarias y en modelos de ratón no impide el transporte axonal ni el ensamblaje de los microtúbulos. Esto sugiere que otras proteínas de asociadas a microtúbulos, compensan la ausencia de tau y cumplen su función, por ejemplo, MAP1A, MAP1B, MAP2, etc. Los humanos que presentan mutaciones de tau que desencadenan enfermedades o una alteración completa, al igual que los ratones *knockout*, tienen un desarrollo cerebral normal. Algunas personas sufren problemas de desarrollo en el SNC cuando los niveles de tau se reducen a la mitad al presentar microdeleciones en la región cromosómica en la que se encuentran *MAPT* y otros genes ⁶⁹.

Aunque todavía no se ha encontrado una función específica de esta proteína a nivel neuronal, si se han identificado muchas mutaciones causantes de tauopatías. Como se ha demostrado que esta proteína no es imprescindible para la supervivencia neuronal, se supone que estas patologías aparecen cuando tau adquiere una función tóxica, ya sea a través de modificaciones postraduccionales, plegamiento o agregación ⁶⁹.

MODIFICACIÓN POSTRADUCCIONAL DE TAU: FOSFORILACIÓN

La fosforilación consiste en la adición de manera reversible de un grupo fosfato (PO₄) al grupo polar de los residuos aminoácidos de treonina, tirosina o serina. Se ha demostrado que la fosforilación de tau en ciertos residuos reduce su capacidad para unirse a los microtúbulos y favorece el cambio conformacional de tau desplegada de forma nativa a PHFs y NFTs, alterando

su carga y su estructura en el MBD. Muchos de estos sitios de fosforilación han sido confirmados experimentalmente ^{69,73,74}.

Puesto que las formas solubles y agregadas de esta proteína en cerebros con EA reaccionan con anticuerpos para tau fosforilada y con anticuerpos para tau no-fosforilada tras digestión con fosfatasa alcalina, se concluyó que la “hiperfosforilación” de tau resulta en su agregación y toxicidad. La detección de estos sitios fosforilados es el método predilecto para describir alteraciones patológicas de tau ⁵.

Sin embargo, se ha observado *in vitro*, que la tau hiperfosforilada podía secuestrar la tau normal en las marañas de filamentos, lo que evidencia una posible función inicial neuroprotectora de los PHF, que se volverían perjudiciales al llegar a un punto en el que, al ocupar demasiado espacio físico, comprometan el funcionamiento neuronal fisiológico ⁷⁵.

Las modificaciones postraduccionales de la tau (PTM) afectan principalmente a los sitios de fosforilación, que se distribuyen por toda la secuencia. Otras PTM como la acetilación o la ubiquitinación ocurren principalmente en el dominio de ensamblaje (MT *assembly domain*). La metilación no es común y se da solamente en el dominio de proyección (*projection domain*) y en el dominio C-terminal ⁵. En la Figura 8, se muestran los diferentes residuos aminoacídicos a los que afectan las PTM.

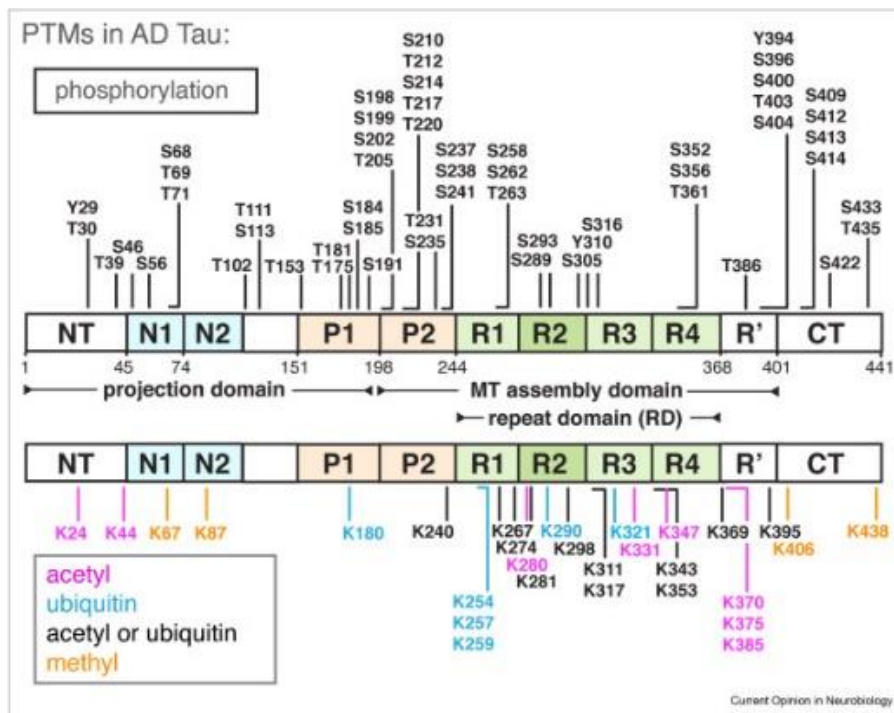


Figura 8. Modificaciones postraduccionales en la isoforma de tau más larga (2N4R, UniprotKB P10636-8) ⁵.

Durante el desarrollo neuronal, tau se encuentra a un nivel de fosforilación cercano al de la tau de los NFTs, lo que sugiere que la fosforilación de tau no está necesariamente asociada a su agregación y puede tener alguna función beneficiosa en las neuronas. En la Figura 9, se puede apreciar que en la tau extraída de cerebros de adultos sanos, la fosforilación se produce principalmente en la región rica en prolina (zona verde) de la zona C-terminal, aunque también aparece una ligera fosforilación en el extremo N-terminal (zona azul). En cambio, en la tau insoluble aislada de pacientes con EA se observa que, aunque está fosforilada en las mismas regiones que en los individuos sanos, presenta más probabilidad de que ocurra dicha modificación. Además, aparece una mayor fosforilación en el dominio de proyección del extremo N-terminal, ubiquitinación y acetilación en el dominio de repetición (RD, zona naranja), y alguna metilación en el extremo N-terminal. Por último, tau de fluido cerebroespinal de pacientes con Alzheimer se usa como biomarcador para seguir el progreso de la enfermedad, y presenta principalmente fragmentos N-terminales de tau, aunque también se han podido encontrar fragmentos pequeños del extremo C-terminal ⁵.

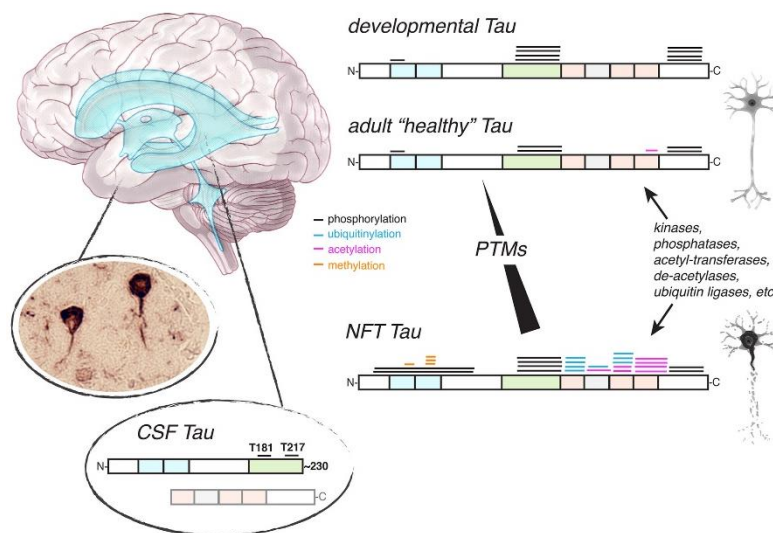


Figura 9. PTMs en tau durante la EA ⁵.

La hiperfosforilación de tau en pacientes con EA se puede apreciar claramente al comparar sus muestras con las de individuos sanos en geles SDS-PAGE. Las bandas de tau extraída de cerebros de pacientes indican un mayor peso molecular que en los adultos normales, que presentan un nivel de fosforilación más bajo. Este hecho, también apoya la hipótesis que plantea que esta PTM es una característica asociada a la EA, siendo uno de los principales elementos a los que se han dirigido las investigaciones para buscar biomarcadores y terapias para la EA. Por ejemplo, se ha tratado de inhibir las quinasas que pueden inducir la patología o se dirigen a sitios de fosforilación concretos. Aunque se han descubierto numerosas mutaciones de tau que desencadenan tauopatías neurodegenerativas que presentan tau hiperfosforilada y agregada, de manera similar a como

ocurre en los pacientes de EA, la mayoría de los casos de Alzheimer no están asociados con una mutación de esta proteína, por lo que es posible que otros factores desconocidos desencadenen la formación de ovillos neurofibrilares en dicha enfermedad. Curiosamente, ciertos tipos de fosforilación de tau inhiben su agregación y mejoran la separación de fases de este péptido ⁵.

En los últimos años la espectrometría de masas en tándem, el etiquetado de isótopos y otras técnicas analíticas han permitido identificar y cuantificar PTMs de tau en la EA ⁵.

Cuando tau se encuentra en una solución, tiende a modificar de manera espontánea su estructura adquiriendo una estructura similar a un clip que parece evitar su agregación. Por eso, también se plantea que la hiperfosforilación de tau podría impedir la transición a esta conformación protectora, favoreciendo la formación de PHFs y NFTs. Aun así, es muy poco probable que esta modificación desencadene por sí sola este evento patogénico por varios motivos. Primero, como se ha comentado, la fosforilación de tau puede ser perjudicial o beneficiosa, promoviendo la agregación o desfavoreciéndola, según el residuo al que se dirija. Además, esta PTM se produce en otras condiciones ajenas a la EA, como pueden ser la hipotermia, la inanición o la anestesia ⁶⁵.

MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES: ACETILACIÓN

La adición de un grupo acetilo (C_2H_3O), procedente de un Ac-Coa, a residuos de lisina (o arginina) se conoce como acetilación. Se ha descubierto que la acetilación es una PTM que favorece la agregación de tau. Esta modificación fue estudiada primeramente en histonas, por eso las enzimas encargadas de llevar este proceso se denominan histonas acetil transferasas (HAT) e histonas desacetilasas (HDAC). Tiene distintas funciones biológicas, como modulación de histonas, del plegamiento de proteínas, respuesta al estrés o control del metabolismo. La ubiquitinación, también se produce principalmente en residuos de lisina, por lo que se plantea que estas PTM tienen una relación competitiva, en la que la incorporación de una modificación en un residuo de lisina evita que se produzca la otra ^{5,73}.

En cerebros de pacientes con Alzheimer y tauopatías se detectó la acetilación de K280, ausente en individuos sanos, que podría favorecer la formación de PHF debilitando la unión de tau a microtúbulos cargados negativamente, puesto que la acetilación neutraliza la carga positiva de los residuos de lisina ⁷³. La acetilación de K274 y K281 (la letra K hace referencia al aminoácido lisina), encontrada en cerebros de pacientes con EA, altera la plasticidad sináptica y promueve la pérdida de memoria al reducir KIBRA postsináptica (proteína riñón/cerebro) ^{76,77}. La acetilación de estos residuos también desestabiliza el axón, concretamente su sección inicial, e induce la

deslocalización de tau en el compartimento somatodendrítico, provocando un evento de neurodegeneración temprana ⁷⁷.

Sin embargo, también se ha demostrado que la acetilación de tau en determinados residuos puede ser beneficiosa, evitando su agregación y la formación de PHF. Debido a esto, se ha estudiado la función de la histona desacetilasa 6 (HDAC6), una desacetilasa citosólica primaria que, entre otras proteínas, desacetila tau y se encuentra aumentada en pacientes con EA, por lo que se ha propuesto como una posible diana terapéutica. Se ha demostrado que su inhibición o reducción atenúa los déficits cognitivos y disminuye las placas A β en modelos de ratones A β PP^{swe}/PS1 ^{Δ E9} ^{78,79}.

Se descubrió que uno de los sitios de acetilación sobre los que actúa HDAC6, era el residuo de lisina Lys-321. También se demostró, a su vez, que la acetilación de Lys-321 inhibía la fosforilación de Ser-324 (interruptor acetilación-fosforilación Lys-321/Ser-324), que compromete la función normal de tau y que está presente tanto en modelos de ratones con tauopatías, como en pacientes con EA. El estudio de Carlomagno et al. (2017) demostró en ratones no transgénicos APP (no expresan la proteína APP humana) que la fosforilación de Lys-321 impide significativamente el ensamblaje de filamentos de tau. Como ya se ha mencionado previamente, la acumulación de tau positiva para Ser-324 se detecta en pacientes con EA, por lo que en este estudio se concluye que un aumento de acetilación de Lys-321 podría ser un objetivo terapéutico para prevenir tanto la agregación de tau como la fosforilación de Ser-324, pero también se consideran necesarios estudios adicionales para ver como la modulación de este interruptor acetilación-fosforilación influye en la progresión in vivo del Alzheimer ⁷⁹.

Choi et al. (2019) investigaron los efectos de CKD-504, un inhibidor de HDAC6 y descubrieron que:

- Inhibe selectivamente HDAC6 y está altamente dirigido al cerebro.
- Revertía el deterioro de la cognitivo y la sinapsis, principalmente mediante la reducción de tau patológica, en modelos de ratón ADLP^{APT} (presentan tanto patología tau como A β , simulando pacientes con EA).
- También reduce la tau patológica en organoides cerebrales derivados de iPSC (células madre pluripotentes inducidas) de pacientes con EA.
- Regula proteínas chaperonas como Hsc70 y Hsp70, mejorando su interacción, el reclutamiento de ligasas tau y la ubiquitinación y degradación de tau mediante proteosomas.

Además, determinaron que la acetilación mediada a través de HDAC6 de otros residuos como K274, K290, K321 y K353 también estaba relacionada con la degradación de tau ⁷⁸.

Por todo esto, proponen CKD-504 como posible candidato a fármaco para la EA, actuando como modulador de chaperonas degradadoras de tau.

MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES: UBIQUITINACIÓN

La ubiquitinación de tau tiene lugar principalmente en el dominio rico en prolina y en el dominio de repetición y aumenta en gran medida en la EA. ⁵. La ubiquitina se puede transferir a un residuo de lisina mediante un proceso que implica un conjunto de enzimas denominadas E1, E2 y E3 que llevan a cabo los pasos de activación, conjugación y ligación de esta proteína ^{73,80}.

Se conoce que la función principal de la ubiquitinación es controlar la degradación de proteínas, esto nos lleva a pensar que la ubiquitinación de tau no es perjudicial. Precisamente, se considera la tau oligomérica, hiperfosforilada y soluble, es considerada la especie más tóxica y se ha observado que la ubiquitinación, lo que provoca, es un aumento de la insolubilidad de tau. Esta modificación ocurre en una etapa avanzada en la formación de NFTs y transforma los oligómeros de tau solubles y tóxicos en NFTs insolubles menos tóxicos, lo que favorece la supervivencia neuronal durante mucho más tiempo ⁸⁰.

MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES: METILACIÓN

La metilación implica la transferencia de un grupo metilo (CH₃). Se conoce desde hace tiempo el mecanismo epigenético que supone la metilación del ADN, pero, en cambio, la metilación de la tau es un descubrimiento relativamente reciente. Se ha observado tanto en cerebros de pacientes con EA como en cerebros sanos. La metilación de tau cambia a medida que progresa la enfermedad, pero también varía con el paso de los años en personas sanas. Por esto, es posible que esta PTM dependa del envejecimiento del individuo y no sea un factor propio de la tauopatía ⁷³.

PROPAGACIÓN DE AGREGADOS DE TAU

Tau es una proteína intracelular, por lo que para que se produzca su propagación se requiere una siembra, es decir, un proceso mediante el que la tau, en este caso, tau patológica competente en agregación, va a inducir la agregación de tau normal ⁸¹⁻⁸⁵. En la Figura 10, se muestra la progresión de la tau hacia la formación de anillos neurofibrilares.

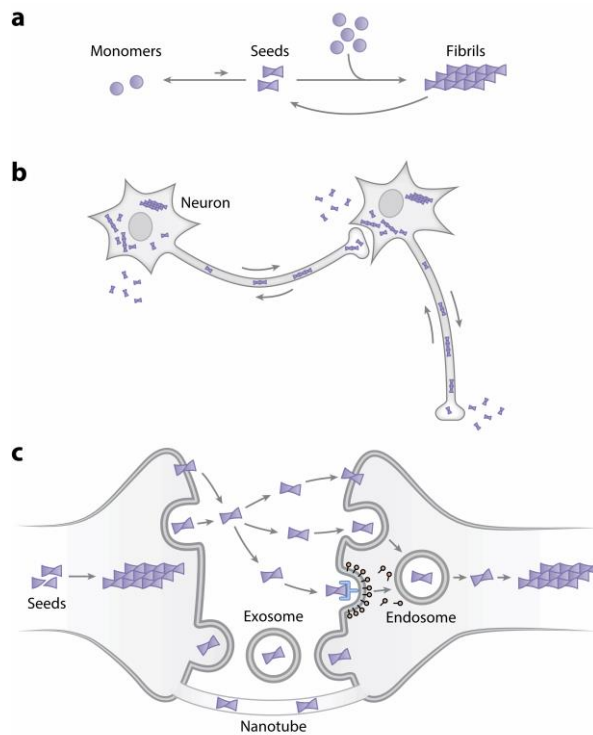


Figura 10. Formación y propagación de anillos neurofibrilares (*seeds*) de tau patológica ⁸⁶.

Existen varios mecanismos posibles que explican la transferencia de tau patológica entre neuronas. Las neuronas enfermas pueden secretar tau al espacio extracelular libremente o en vesículas, que penetran la membrana plasmática o ingresan por endocitosis, respectivamente, a otra neurona. Esta transferencia también puede darse a través de nanotubos que unen los citoplasmas de las dos neuronas. Una vez dentro de la neurona sana, inducen el plegamiento incorrecto de la tau intracelular, para posteriormente comenzar a formar las fibrillas ^{81,86,87}.

5.3.3. HIPÓTESIS COLINÉRGICA

La hipótesis colinérgica es la teoría más antigua que intenta explicar la neuropatología de la EA. En ella se centran los pocos fármacos que están aprobados para el tratamiento de la enfermedad ⁸⁸.

NEUROTRANSMISIÓN COLINÉRGICA

La acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor que secretan las neuronas colinérgicas y que participa en procesos como la atención, la memoria y el aprendizaje, entre otros. Es por esto, que no extraña que se haya estudiado la implicación del sistema colinérgico en enfermedades relacionadas con el deterioro cognitivo ^{88,89}. Las neuronas que presentan ACh como neurotransmisor son conocidas neuronas colinérgicas ⁹⁰, e inervan la gran mayoría de las regiones del cerebro ⁸. Esta molécula

puede actuar de manera excitatoria o inhibitoria en sus dos tipos de receptores, los receptores muscarínicos y los receptores nicotínicos.

Los receptores muscarínicos (mAChR), también llamados metabotrópicos, inducen respuestas prolongadas, a través de sistemas con segundos mensajeros mediados por proteínas G y receptores acoplados a proteínas G (GPCRs). Estos receptores de acetilcolina están presentes principalmente en células del músculo cardíaco, del músculo liso, en ciertas glándulas y a nivel cerebral, donde se sitúan en las membranas plasmáticas de diversos tipos de neuronas, colinérgicas o no colinérgicas. Actualmente, se han identificado cinco tipos de receptores muscarínicos (M1-M5) que se componen de una fase extracelular a la que se une la Ach y una fase intracelular donde se activan las proteínas G ⁹⁰. Dependiendo del tipo de célula donde se exprese, la estimulación de los receptores muscarínicos podría facilitar la despolarización o hiperpolarización promoviendo el cierre o la apertura de canales K⁺, Ca⁺² o Cl⁻ ⁸. Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), son receptores ionotrópicos, pertenecientes a la familia de los canales iónicos pentaméricos operados por ligando (LGICs). Cuando el neurotransmisor, la Ach, se une a ellos se abren permitiendo el paso de gran cantidad de iones que cambian el potencial de membrana rápidamente, desencadenando una respuesta celular inmediata ⁸⁸. Estos receptores son específicos para cationes (Ca⁺², K⁺ y Na⁺) y, por el momento, se conocen nueve tipos. Los receptores nicotínicos de la Ach son proteínas pentaméricas, lo que significa que están compuestos por distintas combinaciones de cinco subunidades distintas: α , β , δ , γ y ϵ (en fetos, aparece la subunidad γ , mientras que en adultos aparece la subunidad ϵ). Debido a esto, las funciones y propiedades de cada tipo de receptor nicotínico pueden ser distintas ⁸.

En el sistema nervioso periférico (SNP) se encuentran principalmente a nivel postsináptico, mientras que en el sistema nervioso central (SNC) se localizan en las membranas neuronales presinápticas, donde su activación no produce una excitación o una inhibición como en el caso de los muscarínicos, sino que va a modular, a través de un aumento en la concentración presináptica de Ca⁺², la liberación de neurotransmisores como glutamato, dopamina, serotonina, noradrenalina, GABA o la propia Ach. La implicación de la Ach en la memoria y el aprendizaje está relacionada con neurotransmisión de glutamato ⁸.

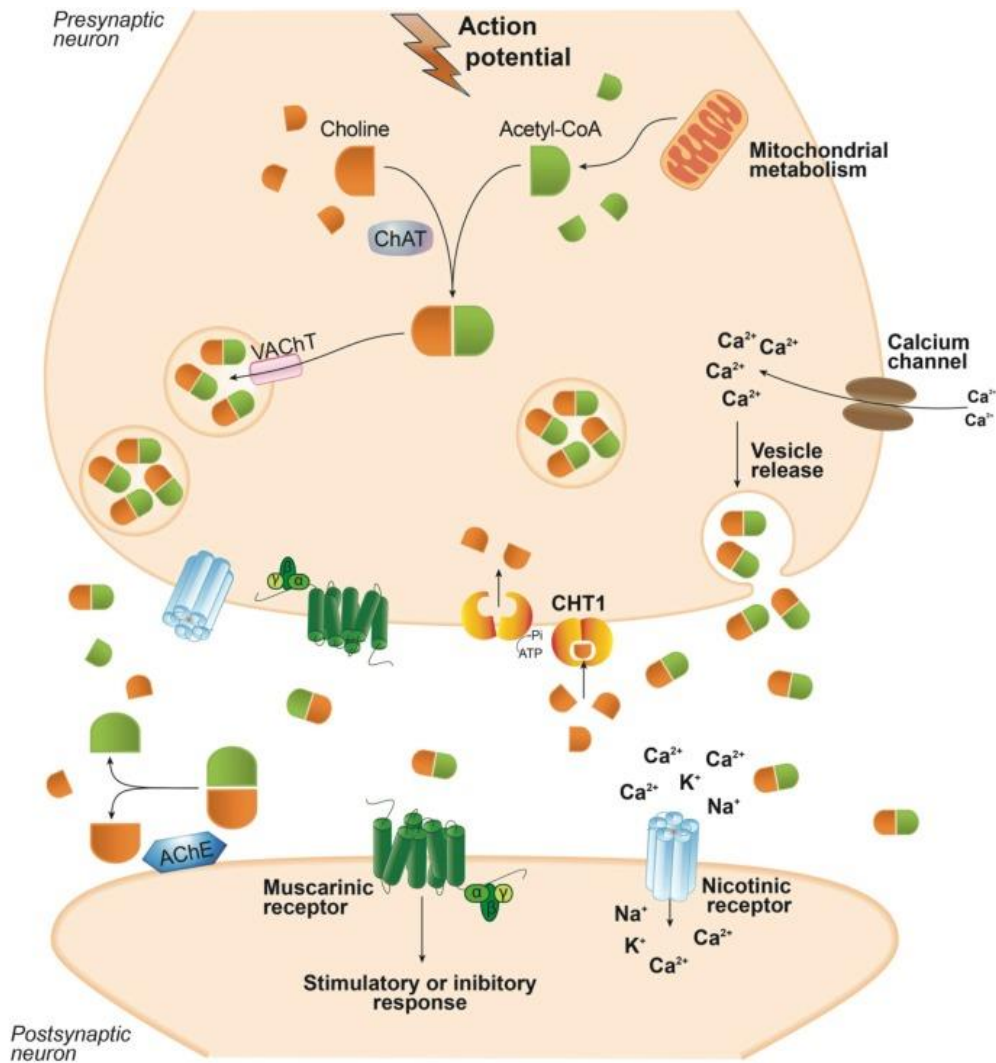


Figura 11. Neurotransmisión colinérgica ⁸.

Como se puede ver en la Figura 11, la ACh es sintetizada en el citoplasma neuronal de la neurona presináptica por la enzima colina acetiltransferasa (ChAT) mediante la unión de acetil-coenzima A (acetil-CoA) y colina. El acetil-CoA se obtiene en el metabolismo mitocondrial, mientras que la colina proviene mayoritariamente de la dieta, aunque una pequeña parte se puede sintetizar directamente en las neuronas colinérgicas. Una vez sintetizada, la ACh es transferida por el transportador vesicular de acetilcolina (VACHT) a vesículas sinápticas, que se encuentran en la membrana vesicular sináptica. Cada molécula de ACh se une a estas vesículas intercambiándose por dos protones vesiculares ^{8,88}.

La despolarización neuronal, la entrada de Ca^{+2} y la fosforilación de VACHT, son los fenómenos mediante los cuales se regula la actividad de la ChAT. Este primer suceso, desencadena la entrada de Ca^{+2} en la neurona presináptica a través de la apertura de los canales de calcio. El ion se une a la sinaptotagmina, una proteína de las vesículas sinápticas que contienen la ACh, lo que induce la

exocitosis del neurotransmisor hacia la hendidura sináptica para posteriormente unirse a receptores muscarínicos o nicotínicos de la neurona postsináptica ^{8,88,91}.

La unión del neurotransmisor al receptor dura muy poco, aunque si el permanece en el medio se puede producir de nuevo. Tanto la acetilcolinesterasa (AChE), presente a nivel presináptico y postsináptico, como la butirilcolinesterasa (BuChE), localizada en las células gliales próximas a la sinapsis, son capaces de degradar mediante hidrólisis la Ach, para evitar que se produzca una desestabilización de los receptores si permanece demasiado tiempo en el medio. Como producto, se obtiene acetato y colina, que es transportada de nuevo a la neurona presináptica por el transportador de colina de alta afinidad (CHT1). Se considera que este proceso de transporte de colina es el paso limitante para la síntesis de Ach. Una vez completada la internalización de la colina, CHT1 puede regresar a la membrana plasmática a través de un mecanismo de despolarización dependiente de Ca^{+2} ⁸.

RELACIÓN DE LA NEUROTRANSMISIÓN COLINÉRGICA CON LA EA (HIPÓTESIS COLINÉRGICA)

Como se ha descrito anteriormente, el neurotransmisor Ach juega un papel importante en el proceso cognitivo. Los pacientes con Alzheimer presentan una neurodegeneración grave, así como una reducción en el número de neuronas colinérgicas y en los niveles de Ach. Otro signo presente, indicador del daño en el sistema colinérgico, es la disminución de la actividad de la ChAT ⁸⁸. Las principales características neuropatológicas de la EA, como son la acumulación de β amiloide y de tau hiperfosforilada, están relacionadas con el deterioro colinérgico ^{8,88,92,93}.

El deterioro colinérgico y la acumulación de $A\beta$ mantienen una relación recíproca, en la que ambos procesos se potencian mutuamente ^{8,92-94}. Estos péptidos afectan directamente la modulación de Ach, disminuyendo su producción y su degradación. Además, inhiben el transportador vesicular VChT, impidiendo el transporte axonal del neurotransmisor. Esto, se corrobora observando directamente los pacientes con EA, ya que en ellos la actividad de las enzimas ChAT (síntesis de acetilcolina) y AChE (degradación de acetilcolina) se encuentra reducida. ^{93,95}.

Por otro lado, el papel de la AChE en la EA ha sido el objetivo de multitud de estudios. En primer lugar, se encontró que esta enzima compartía localización con los depósitos de $A\beta$ en cerebros con Alzheimer ^{96,97}. Un estudio con ratones transgénicos Tg2576, que producen péptidos $A\beta$ humanos que forman placas seniles, demostró mediante ensayos histoquímicos que la actividad de la AChE se encontraba aumentada en las placas, acompañando a una deformación de las

neuronas colinérgicas ⁹⁴. Más tarde, se confirmó que la AChE induce formación de oligómeros de A β actuando como una chaperona ^{93,98}. Algunas características de esta enzima cambian cuando se une a las fibrillas de amiloide formando el complejo A β -AChE, que resulta más neurotóxico que sus componentes por separado ^{94,99}. Además, la sobreexpresión de AChE promueve la vía amiloidogénica, cambiando el metabolismo de APP e incrementando los niveles de PSEN-1 ^{93,100}.

La plasticidad sináptica, que regula las conexiones entre las neuronas, está compuesta principalmente por potenciación a largo plazo (LTP, *Long Term Potentiation*), que aumenta la fuerza de la señal, y depresión a largo plazo (LTD, *Long Term Depression*), que la disminuye. El deterioro cognitivo en la EA, se asocia con una inhibición de la LTP y una potenciación de la LTD. Se ha descubierto que el péptido A β se une con muy alta afinidad a los nAChR $\alpha 7$, un receptor que contribuye a la LTP mejorando las tasas de activación neuronal y, aunque todavía no se ha aclarado de manera definitiva si esta interacción tiene una función neuroprotectora o neurotóxica, sí que se ha comprobado que altas concentraciones de A β inactivan los nAChR $\alpha 7$. Como consecuencia se alteran las vías de señalización celular, y se produce, por endocitosis, la entrada y la acumulación de A β , mediada por nAChR $\alpha 7$, en las neuronas causando efectos tóxicos. Además, afecta al metabolismo de APP e incrementa la formación de NFTs de tau. Por otro lado, las concentraciones muy bajas de A β , sorprendentemente, inducen efectos neuroprotectores al unirse a los nAChR $\alpha 7$, activando vías de supervivencia celular ^{89,93,101}.

En lo referido a los receptores muscarínicos, durante la enfermedad se produce una disminución de receptores M2 y M4, mientras que los M1 y los M3 pueden volverse disfuncionales, pese a que su número no se reduzca. De hecho, se ha demostrado que el acoplamiento de receptores muscarínicos M1 con las proteínas G se encuentra alterado en los pacientes con EA y que el grado de desacoplamiento está relacionado con la gravedad del deterioro cognitivo. El tratamiento en personas jóvenes con escopolamina, un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos (bloquea su acción), induce un deterioro en la memoria y en la cognición similar al que sufren las personas de edad avanzada. En ratones transgénicos Tg2576, el suministro de escopolamina provocó un aumento de A β 40/A β 42, lo que sugiere que la supresión de la transmisión muscarínica colinérgica favorece la vía amiloidogénica beneficiando la escisión de APP en favor de la β -secretasa. Por el contrario, la activación de receptores M1 estimula la vía no-amiloidogénica estimulando la actividad de la α -secretasa. Los agonistas muscarínicos mejoran la cognición, reducen la agregación de A β y la hiperfosforilación de tau ^{8,89,92,93,102-105}.

La proteína tau también está relacionada con la hipótesis colinérgica. En primer lugar, cuando tau se desprende de los microtúbulos impide que las cinesinas funcionen con normalidad. Las cinesinas son proteínas motoras que transportan vesículas y orgánulos desplazándose sobre los

microtúbulos. Esto significa que el transporte de, por ejemplo, mitocondrias, vesículas del Aparato de Golgi o neurofilamentos en la neurona no se produce adecuadamente, provocando que la neurona sea más susceptible al estrés oxidativo y que no se pueda defender ante este proceso patológico porque el transporte de peroxisomas también es deficiente. Además, la hiperfosforilación y agregación de tau también se ve incrementada por el estrés oxidativo provocado por el péptido A β y todos estos procesos interconectados conducen a la neurodegeneración en la EA. Por otro lado, la acumulación neuronal de tau activa la microglía iniciando un proceso de neuroinflamación y además produce disfunción mitocondrial que favorece la apoptosis⁹³.

5.3.4. GEN APOE

El gen de la apolipoproteína E (ApoE), presenta tres variantes alélicas: *APOE* $\epsilon 2$, *APOE* $\epsilon 3$ y *APOE* $\epsilon 4$, siendo $\epsilon 3$ la más común. El alelo *APOE* $\epsilon 4$ se considera, hasta la fecha, el mayor factor de riesgo genético en la EA, mientras que el alelo *APOE* $\epsilon 2$ se considera protector en comparación con los otros dos. Portar un alelo $\epsilon 4$ aumenta de tres a cuatro veces el riesgo de desarrollar Alzheimer y portar dos alelos lo incrementa de 9 a 15 veces. Además de aumentar el riesgo, se considera que *APOE* $\epsilon 4$ reduce la edad de aparición de EA. Por otro lado, portar un alelo *APOE* $\epsilon 2$ reduce un 40% el riesgo y portar dos lo reduce incluso más^{85,106-110}.

Este gen codifica la glicoproteína ApoE, cuya función principal es el transporte de lípidos. Está compuesta por dos dominios: el dominio N-terminal, que contiene la región de unión a receptores y el dominio C-terminal, donde se encuentra la región de unión a lípidos. ApoE no puede atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que se expresa tanto en la periferia como en el SNC de forma separada. En la periferia, es sintetizada principalmente por macrófagos y hepatocitos en el hígado. En el SNC, se expresa en astrocitos, en la microglía, en pericitos, en células del plexo coroideo o en neuronas sometidas a estrés^{107,108,110}.

Los tres alelos solo se diferencian entre sí por una variación de los aminoácidos cisteína y arginina en las posiciones 112 y 158 (*APOE* $\epsilon 2$: Cys112/Cys158; *APOE* $\epsilon 3$: Cys112/Arg158; *APOE* $\epsilon 4$: Arg112/Arg158), pero esto es suficiente para alterar de manera significativa su estructura y, consecuentemente, su funcionalidad. Por ejemplo, las distintas isoformas de la ApoE periférica, que se encargan principalmente de la redistribución y metabolismo de los lípidos, forman parte de diferentes lipoproteínas. ApoE2 y ApoE3, se encuentran en lipoproteínas de alta densidad (HDL) y ApoE4 principalmente en partículas ricas en triglicéridos como quilomicrones o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esto significa que la afinidad de las distintas isoformas por un tipo de lipoproteína determinado son consecuencia de la sustitución del aminoácido de la posición 112 (cisteína en *APOE* $\epsilon 2$ y *APOE* $\epsilon 3$ / arginina en *APOE* $\epsilon 4$)^{85,107,110}.

En el SNC, la proteína ApoE es la principal encargada del transporte y metabolismo de lípidos, que juega un papel crucial en la sinapsis y en la reparación neuronal. Primero, en condiciones normales, la ApoE sintetizada, por ejemplo, en los astrocitos, se secreta a la matriz extracelular. Después, interactúa con transportadores de casetes de unión a ATP, también conocidos como transportadores ABC, un grupo de proteínas transmembrana que incorporan los lípidos a las proteínas ApoE. Concretamente, los transportadores ABCA1 y ABCG1 son los encargados de formar lipoproteínas transfiriendo colesterol y fosfolípidos a ApoE. Estas lipoproteínas son similares en tamaño y densidad a las HDL. Una vez formadas, las lipoproteínas se internalizan en las células por endocitosis a través de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLR), entre los que destaca la proteína 1 relacionada con LDLR (LRP1). Una vez dentro, se liberan los lípidos y la ApoE se expulsa por exocitosis para continuar con su función o se elimina en los lisosomas ^{85,106-108,110}.

Como se ha mencionado anteriormente, esta proteína está implicada en el mantenimiento y reparación de las neuronas, por lo que su expresión en los astrocitos aumenta tras una lesión neuronal. Los lípidos que libera en las neuronas sirven para apoyar la sinaptogénesis y para la regeneración axonal. En este aspecto, la ApoE3 astrocítica produce un mayor crecimiento de la neurona en comparación con la ApoE4. Los ratones *knockout* para el gen *ApoE*, al ver reducida la disponibilidad de lipoproteínas, presentan una pérdida y disfunción sináptica superior a los ratones que expresan ApoE3, así como una regeneración axonal atenuada. Por otro lado, las personas portadoras de *APOE ε4* presentan una menor densidad de la espina dendrítica, incluso en ausencia de EA, lo que coincide con otros estudios que muestran que esta isoforma reduce la expresión de proteínas sinápticas, inhibe la señalización glutaminérgica y altera la reorganización estructural de las neuronas. Además, como dato adicional, se ha descubierto que ApoE participa en el desarrollo de nuevas neuronas del hipocampo en adultos ^{85,107,111-118}.

ApoE4 tiene una relación directa con los diferentes procesos patológicos de la EA. Esta proteína promueve la formación de placas amiloides aumentando la producción de A β e interfiriendo en su eliminación y aclaramiento. También induce la hiperfosforilación de tau y acelera su propagación. En combinación con otros factores, A β , tau y ApoE4 trabajan de una manera conjunta para alterar diversos procesos biológicos, causando la disfunción de la red neuronal y resultando en un incremento del deterioro cognitivo (Figura 12).

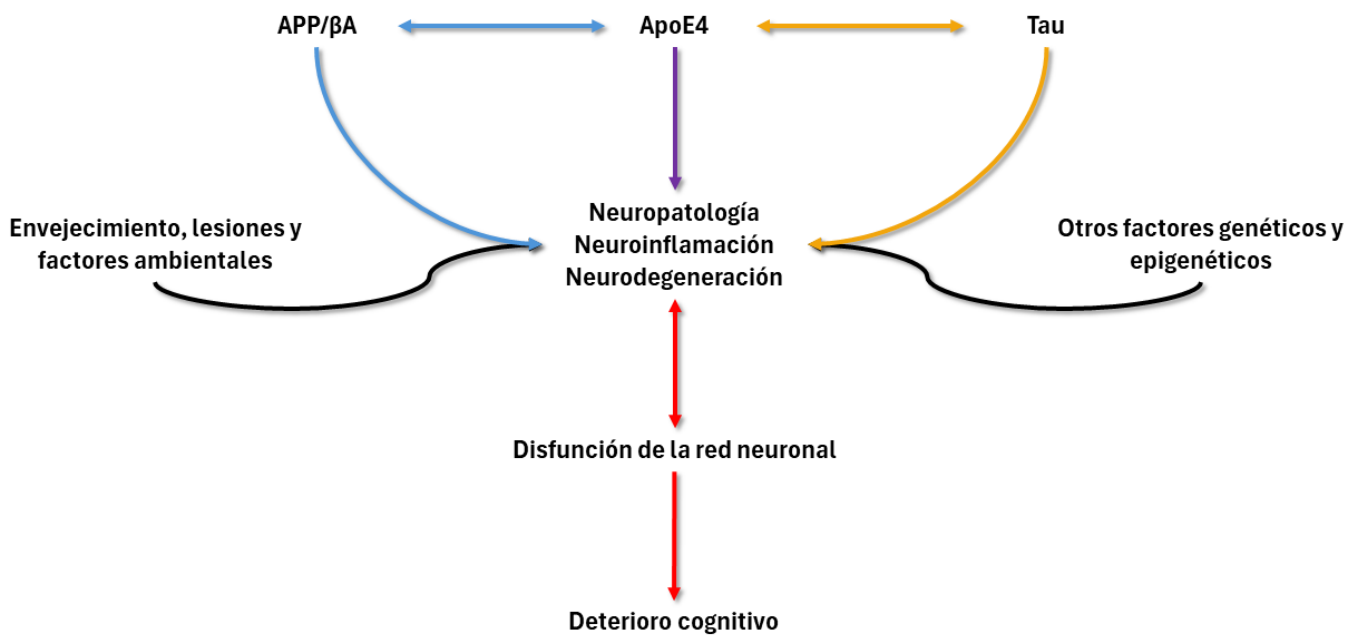


Figura 12. Relación entre los principales factores patológicos de la EA. Imagen realizada en BioRender.

Además de provocar la pérdida de neuronas, ApoE4, altera la estructura de la red neuronal reduciendo la longitud y la arborización de las dendritas y disminuyendo la densidad de las espinas dendríticas ^{85,119,120}.

Se ha observado también en organoides cerebrales derivados de células madre pluripotentes inducidas (iPSC), procedentes de pacientes con EA, que ApoE4 produce una reducción de proteínas implicadas en la sinapsis, como la sinaptofisina, en comparación con ApoE3. Lo que reafirma que esta isoforma es responsable de inducir disfunción sináptica ^{85,121}.

El sistema endosomal-lisosomal comprende una serie de orgánulos, lisosomas y distintos tipos de endosomas, que son internalizados, reciclados y modulados y que son necesarios para un funcionamiento celular adecuado. La disfunción de esta vía, responsable de la degradación de péptidos, se correlaciona con enfermedades neurodegenerativas, especialmente la EA, puesto que su deterioro desencadena la acumulación de A β y NFTs. El entorno ácido de los endolisosomas (híbridos de endosoma y lisosoma) causa el desplegamiento de la ApoE4, volviéndola propensa a la agregación con otras proteínas. El efecto de ApoE4 sobre esta vía, de gran importancia a la hora de eliminar proteínas tóxicas, es un factor a tener muy en cuenta en la degeneración neuronal ^{85,122-124}.

En la Figura 13, se recogen los principales mecanismos neuropatológicos que conforman la etiología de la EA. A continuación, se hablará en detalle sobre la relación de la ApoE con el resto de los factores implicados en el desarrollo de la afección.

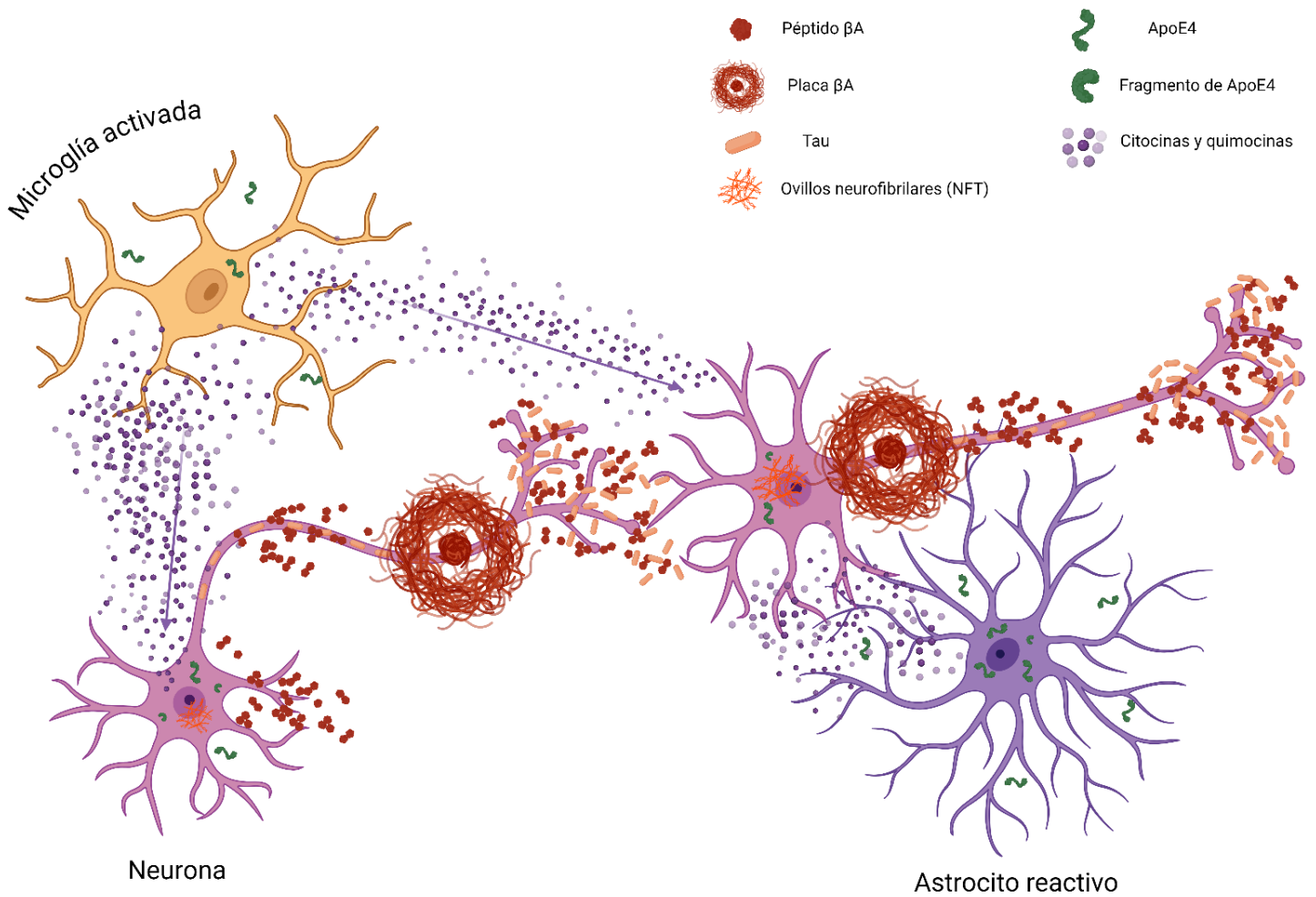


Figura 13. Etiología de la EA. Imagen realizada en BioRender.

APOE Y PROTEÍNA BETA-AMILOIDE

El impacto de ApoE sobre la patología amiloide es un hecho muy contrastado. Este efecto, es dependiente de la isoforma, siendo ApoE4 la más influyente (ApoE4 > ApoE3 > ApoE2). Los niveles de A β oligomérico en humanos con EA y ApoE4 se encuentran significativamente elevados en comparación con los pacientes que presentan ApoE3. Estudios sobre el tejido cerebral humano y con imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) han correlacionado la deposición de placas de A β más temprana con las personas portadoras del gen *APOE* ϵ 4. En ratones transgénicos hAPP (sobrescriben APP humana salvaje), que expresaban dos copias de *APOE* ϵ 4 también se observaron niveles más altos de acumulación de A β que en aquellos que presentaban una o dos copias del gen *APOE* ϵ 3. En ratones *knockout* ApoE-KO/hAPP la

eliminación total de ApoE, en todas sus isoformas, resulta en una reducción de la deposición y fibrilación de A β . Además, en ratones ApoE4/hAPP se comprobó como la dosis genética del gen *APOE* $\epsilon 4$ influía en este fenómeno al ver que los niveles de A β en ratones con una copia eran menores a los que presentaban dos copias. Siguiendo esta línea, otro estudio con ratones APPS-21/ApoE con niveles de ApoE reducidos demostró que la haploinsuficiencia reducía considerablemente la deposición amiloide. Todos estos resultados, sugieren la posibilidad de que los niveles de ApoE podrían ser una diana terapéutica en la EA ^{85,107-110,125-129}.

La formación de fibrillas de A β insolubles, componente principal de las placas amiloides, es un proceso que requiere que los péptidos A β solubles sufran un cambio de conformación. Se ha comprobado in vitro que esta transformación puede ser promovida por la ApoE, que actuaría como una chaperona patológica. En este proceso de formación de fibrillas de A β , la ApoE4 ha demostrado ser más eficiente que la ApoE3. Además, ApoE4 también influye directamente en la producción de A β 40 y A β 42, aumentando los niveles de BACE1 y estimulando la transcripción y el reciclaje de APP ^{85,110,130-135}.

Como se genera péptido A β continuamente, por procesamiento de APP, es necesario que haya un aclaramiento eficiente para que esta molécula no se agregue. Las principales vías de aclaramiento de A β del cerebro comprenden: entrada celular y posterior degradación (vía endosomal-lisosomal), eliminación a través de la barrera hematoencefálica, degradación enzimática, aclaramiento a través del flujo masivo de fluido intersticial o la absorción de líquido cefalorraquídeo en los sistemas linfático y circulatorio. Esto, ocurre de una manera dependiente de la isoforma de ApoE, siendo ApoE4 menos eficiente que ApoE3 o ApoE2. Por ejemplo, en la degradación de A β mediante la vía endosomal-lisosomal, la capacidad de ApoE4 para facilitar la entrada celular de A β es menor a la de ApoE3. La eliminación a través de la BHE, está mediada tanto por receptores VLDL como LRP1. Un estudio comprobó que, si este proceso se llevaba a cabo mediante VLDLR en vez de LRP1, la internalización del complejo ApoE-A β era más lenta. Cuando ApoE4 se une con A β , se prioriza a los VLDLR en lugar de a los LRP1, ralentizando la eliminación. Otros estudios, muestran, por ejemplo, como ApoE4 es menos eficiente que ApoE2 en el transporte de A β a través de las paredes de los vasos sanguíneos. La captación y degradación de A β por la microglía, a través de la proteína neprilisina y la enzima degradante de insulina (IDE), también está influenciada por ApoE, siendo ApoE4 nuevamente, la menos efectiva. Con todo esto, y más estudios que analizan la influencia de ApoE en las principales vías de aclaramiento, se reafirma que existe una relación significativa entre la isoforma de ApoE y la eficiencia del aclaramiento del péptido A β ^{85,107,108,110,136-138}.

Los alelos del gen *APOE* tienen efectos directos en enfermedades neurodegenerativas que se caracterizan por una agregación de la proteína tau. Se ha demostrado que ApoE4 incrementa la fosforilación de tau en comparación con las otras dos isoformas en presencia de oligómeros de A β . Otros estudios, que utilizaron PET en humanos, reflejaron una mayor acumulación de tau en portadores de *APOE* $\epsilon 4$, independientemente de la presencia de placas de A β ^{107,110,139}.

Aunque la acumulación y agregación tóxica de tau es una característica patológica de la EA, esta enfermedad se considera una tauopatía secundaria por estar acompañada del desarrollo de patología amiloide, a diferencia de las tauopatías primarias, como DCB o PSP. Esto, es relevante porque, aunque *APOE* $\epsilon 2$ se considera neuroprotector con respecto a *APOE* $\epsilon 4$ en la EA, se descubrió que en ausencia de patología amiloide se convierte en un factor de riesgo para tauopatías primarias, aumentando la fosforilación y agregación de tau ^{107,110,140-142}.

Los primeros estudios acerca de tau y *APOE* $\epsilon 4$ mostraron in vitro en células Neuro-2a (neuroblastoma cerebral de ratón albino) y en ratones transgénicos que la expresión de este alelo conducía al desarrollo intracelular de la patología de tau. En esta misma línea celular Neuro 2-a, también se observaron inclusiones celulares similares a NFTs cuando se expresaba o se añadía exógenamente ApoE4 ($\Delta 272-299$), una forma de ApoE truncada en el extremo C. Los ratones transgénicos que expresaban esta variante tenían en la corteza y el hipocampo niveles más altos de tau fosforilada y desarrollaban a una edad temprana problemas de memoria y aprendizaje. Al eliminar la tau endógena, se revirtieron estos déficits y se atenuó la pérdida de neuronas GABAérgicas. La variante más corta de esta proteína, ApoE4 ($\Delta 241-299$), que, a diferencia de la anterior, no presenta dominio de unión a lípidos, no presentó ni neurodegeneración, ni inclusiones intracelulares de tau. Con todo esto, se sugiere que para que ApoE4 manifieste su fenotipo perjudicial y cause neurotoxicidad son necesarias la presencia de la región de unión a lípidos y la presencia de tau ^{85,143-147}.

Otro estudio, esta vez comparando neuronas derivadas de iPSC de personas con EA portadoras del alelo $\epsilon 4$ con donantes sanos portadores del alelo $\epsilon 3$, corroboró que las neuronas que expresaban ApoE4 presentaban niveles de tau fosforilada más altos y una mayor degeneración GABAérgica. Las neuronas que carecían de gen *APOE* (*APOE*-KO), se parecían fenotípicamente a las neuronas ApoE3, pero al inducirles la expresión de ApoE4 se iniciaron los procesos patológicos. A su vez, mediante edición genética, intercambiando *APOE* $\epsilon 4$ por *APOE* $\epsilon 3$ se consiguió revertir estos efectos. De manera similar, en otro estudio se mejoró el fenotipo patológico de tau dentro de organoides mediante la conversión de *APOE* $\epsilon 4$ a *APOE* $\epsilon 3$ utilizando tecnología CRISPR, lo que resalta los efectos tóxicos de ApoE4 ^{85,131,148}.

Hasta el momento, no se ha estudiado lo suficiente el mecanismo mediante el cual ApoE4 influye en el plegamiento y la agregación de tau como para comprenderlo totalmente. Se sabe que sobre la mitad de la internalización en las neuronas de tau ocurre a través de unos receptores de superficie celular, denominados proteoglicanos de heparán sulfato (PGHS), que también son receptores para ApoE. La acumulación de tau provocada por ApoE4 en un cultivo de astrocitos y neuronas de rata se vio revertida al bloquear con heparinasa los PGHS, sugiriendo que ApoE4 media la entrada de tau en las células a través de estos receptores. Además, un estudio descubrió que LRP1 también regula la absorción de tau. Al inhibir selectivamente la captación de tau en células de neuroglioma mediante ApoE exógena, se observó que la isoforma ApoE4 era la que menos inhibía la interacción tau-LRP1 y la propagación de tau ^{85,149-152}.

Se ha descubierto una mutación protectora para el Alzheimer en el gen *APOE* gracias a una paciente portadora de una mutación del gen *PSENI*. Las mutaciones en *PSENI* son la causa más común de EA familiar (hereditaria) y sus portadores suelen desarrollar deterioro cognitivo leve en torno a los 44 años, sin embargo, esta paciente no lo hizo hasta 30 años más tarde. Aunque mostraba una gran carga de placas amiloides, la propagación de tau y la atrofia cerebral estaban muy limitadas. Presentaba dos copias del gen *APOE ε3* con la mutación R136S, o mutación de Christchurch, que codificaba una proteína ApoE3 con una menor afinidad de unión por PGHS. ApoE4 presentaba la mayor afinidad de unión. Este descubrimiento sugiere, coincidiendo con lo mencionado en el párrafo anterior, que la interacción de ApoE con PGHS es crítica para la propagación y absorción de tau. Además, remarca la evidencia de que la acumulación de Aβ no es suficiente para causar EA ^{85,153}.

APOE Y NEUROINFLAMACIÓN

La microglía es un elemento principal en la respuesta inmune cerebral. Se encarga de eliminar células muertas, microbios, sinapsis redundantes, agregados proteicos y otras partículas potencialmente dañinas. La microglía se mantiene quiescente durante la homeostasis, monitoreando el microambiente cerebral, pero cuando se produce una lesión se vuelve activa, provocando proliferación celular y secreción de citocinas y quimocinas, como interleucinas (IL-6, IL-12, IL-1β, etc.) o factores de necrosis tumoral, como el TNFα. Otra característica de la microglía activada es que tiende a formar tejido cicatricial, lo que puede prevenir el crecimiento axonal ^{85,110,154-158}.

Durante el desarrollo y la progresión de la EA, la microglía reacciona contra las placas amiloides, los NFTs y la neurodegeneración, provocando una reacción inflamatoria que, de forma aguda, podría ser beneficiosa, pero que si se vuelve crónica puede inducir cascadas proinflamatorias que causan pérdida de sinapsis y neurotoxicidad. ApoE es uno de los reguladores centrales de la función de esta microglía asociada a enfermedades (DAM) de una manera dependiente de la

isoforma. Se ha observado, tanto en pacientes humanos, como en ratones transgénicos *APOE ε4-KI* y *APOE ε3-KI* (*knock-in*, es decir, ratones a los que se les ha introducido dicha variante alélica humana del gen *APOE*), que ApoE4 actúa como un agente proinflamatorio, aumentando la reactividad frente a las placas de Aβ, en comparación con ApoE3, que se asocia con un efecto antiinflamatorio. Los astrocitos ApoE4 de ratón, mostraron una menor tasa de autofagia y efectividad en la degradación de placas de Aβ que los astrocitos ApoE3. Así mismo, los ratones con deficiencia de ApoE exhiben una menor reactividad microglial a las placas amiloides, apoyando la teoría de que ApoE es necesaria para la respuesta de la microglía frente a la agregación de péptido Aβ^{85,107-110,159,160}.

ApoE es un ligando endógeno de un receptor de superficie celular expresado solamente en la microglía, concretamente en las DAM (células mieloides tipo 2), denominado TREM2, para el que Aβ también actúa como ligando. Curiosamente, TREM2 muestra una mayor afinidad por los oligómeros de Aβ que por los monómeros. La microglía se asocia con las placas amiloides, produciéndose una alteración de su fenotipo e induciendo su conversión a DAM. Esta población de microglía ayuda a impedir el crecimiento de las placas y actúan como una barrera que limita su toxicidad neuronal. TREM2, ha demostrado ser esencial para promover esta asociación. Distintas mutaciones que provocan la pérdida de función de este receptor se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar EA y una mayor siembra de placas amiloides. ApoE se une con TREM2 de una manera dependiente de isoforma para modular la respuesta microglial. Un estudio, demostró que la ApoE3 inducía una mayor respuesta de la microglía frente a péptido Aβ inyectado que ApoE4. En resumen, TREM2 tiene un efecto principalmente beneficioso en la EA, ya que promueve la fagocitosis microglial de Aβ, sin embargo, la vía TREM2-APOE es capaz de modificar la función de la microglía. Concretamente, es posible que la lipidación reducida de ApoE4 y su menor afinidad por TREM2 sean las razones por las que homeostasis glial se ve más perjudicada por esta isoforma. Todo esto, refleja la complejidad de la relación entre la ApoE y la microglía, porque, a pesar de que anteriormente se ha calificado a ApoE4 como un agente proinflamatorio que aumenta la reactividad frente a las placas de Aβ, también puede influir negativamente en la función de las DAM y finalmente acabar provocando la cronificación de la inflamación, que contribuye a la progresión de la EA^{85,107,108,110,161,162}.

Por último, se descubrió que los ratones que expresan tau y ApoE4 humanas presentaban también una mayor cantidad de tau fosforilada. Examinando pacientes de EA fallecidos, se asoció positivamente la patología tau con la microglía solo en pacientes positivos para *APOE ε4* y paralelamente, las citocinas IL-1α, IL-4, IL10 e IL-3 se asociaron negativamente en pacientes negativos para *APOE ε4*. Esto, sugiere un aumento de la patología tau en los portadores de *APOE ε4* y un efecto protector en los *APOE ε4* negativos^{85,163}.

5.4. TERAPIAS ACTUALES PARA LA EA

Actualmente, cuatro fármacos están aprobados para el tratamiento de los síntomas de la EA, tres inhibidores de acetilcolinesterasa/butirilcolinesterasa y uno antiglutaminérgico. Su eficacia es parcial y sus beneficios pueden ser escasos. Además, otro factor limitante en el diseño de terapias es la BHE, que dificulta la llegada de los fármacos desde la circulación hasta el cerebro. Hasta la fecha, no hay ningún tratamiento disponible que sea capaz de curar la EA. Otros fármacos con mecanismos de acción diferentes como, por ejemplo, los inhibidores de BACE1, no han sido aprobados por falta de resultados en los ensayos clínicos ^{164,165}.

5.4.1. INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA/BUTIRILCOLINESTERASA (ChE-IS)

Como ya se ha descrito anteriormente, la disminución de ACh en el cerebro provoca disfunción cognitiva, por lo que, con el objetivo de aumentar sus niveles, se han diseñado fármacos que inhiben las enzimas AChE y BuChE, encargadas de degradar este neurotransmisor. Los tres ChE-Is aprobados actualmente para el tratamiento de la EA son los siguientes: donezepilo, galantamina y rivastigmina. Anteriormente se utilizaba un cuarto ChE-I, la Tacrina, pero ha quedado en desuso debido a su hepatotoxicidad. La eficacia de estos tres fármacos es similar, pero lamentablemente los efectos beneficiosos de su administración pueden no ser clínicamente significativos ¹⁶⁴⁻¹⁶⁶.

5.4.2. ANTIGLUTAMINÉRGICOS

En este grupo, hasta la fecha, solo se ha aprobado la memantina, un antagonista no competitivo de los receptores NMDA que regula los niveles de glutamato. Este neurotransmisor participa en el aprendizaje y la memorización, pero en cantidades elevadas provoca un exceso de transmisión glutaminérgica que provoca la muerte neuronal por excitotoxicidad. La memantina se une a los receptores NMDA con baja afinidad, por lo que es desplazada rápidamente por altas concentraciones de glutamato, permitiendo la transmisión sináptica normal ^{4,164,165,167}.

5.5. POSIBLES TRATAMIENTOS FUTUROS

Actualmente, se está trabajando para encontrar tratamientos o terapias que modifiquen la EA actuando sobre los mecanismos patológicos que la causan, en contraste con los tratamientos aprobados, que están destinados a disminuir los síntomas y mejorar las funciones cognitivas. En la Tabla 7, se muestran algunas terapias potenciales que se encuentran actualmente en ensayos clínicos.

Tabla 7. Tratamientos para Alzheimer en ensayos clínicos ⁴.

Fármaco	Descripción	Mecanismo de acción
Ensayo clínicos en fase 3		
Aducanumab	Anticuerpo monoclonal	Elimina β A
Gantenerumab	Anticuerpo monoclonal	Se une a β A y lo elimina
CAD106b	Vacuna Amiloide	Estimula la producción de anticuerpos contra β A
BAN2401	Anticuerpo monoclonal	Reduce β A protofibrilar
TRx0237 (LMTX)	Inhibidor de agregación de tau	Inhibe la agregación de tau
AGB101	Levetiracetam en dosis baja	Reduce la hiperactividad neuronal inducida por β A y mejora la función sináptica
ALZT-OP1 (cromolyn + ibuprofen)	Antiinflamatorio estabilizador de mastocitos	Promueve el aclaramiento microglial de β A
Azeliragon	Antagonista del receptor para productos finales de glicación avanzada(RAGE)	Reduce la inflamación y el transporte de β A al cerebro
BHV4157 (troriluzole)	Modulador de glutamato	Reduce los niveles sinápticos de glutamato y mejora la función sináptica
Masitinib	Inhibidor de tirosina kinasa	Modula los mastocitos y reduce β A y la fosforilación de tau
Ensayo clínicos en fase 2		
Crenezumab	Anticuerpo monoclonal	Elimina oligómeros de β A
ABBV-8E12	Anticuerpo monoclonal	Previene la propagación de tau
ABvac40	Terapia inmunoactiva	Elimina β A
BAN2401	Anticuerpo monoclonal	Elimina las protofibrillas de β A y reduce las placas amiloides
BIB092	Anticuerpo monoclonal	Elimina tau y reduce su propagación
LY3002813 (donanemab)	Anticuerpo monoclonal	Elimina β A reconociendo la forma agregada de piroglutamato β A
LY3303560 (zagotenemab)	Anticuerpo monoclonal	Neutraliza los agregados solubles de tau
Semorinemab (RO7105705)	Anticuerpo monoclonal	Elimina tau extracelular
APH-1105	Modulador de la α -secretasa	Reduce β A
Daratumumab	Anticuerpo monoclonal	Inmunomodula CD38 y regula la actividad microglial
Dasatinib + Quercetin	Inhibidor de la tirosina kinasa (dasatinib) + flavinoide (quercetin)	Reduce las células senescentes y la agregación de tau
IONIS MAPTRx (BIB080)	Oligonucleótido antisentido de tau (epigenético)	Reduce la producción de tau
Lithium	Modulador canales iónicos y de la neurotransmisión	Mejora los síntomas neuropsiquiátricos
Nilotinib	Inhibidor de tirosina kinasa	Promueve el aclaramiento de β A y tau
Posiphen	Inhibidor selectivo de APP	Reduce la producción de β A, tau y α -sinucleína
PTI-125	Inhibidor de la proteína filamina A	Reduce la hiperfosforilación de tau, la disfunción sináptica y estabiliza β A soluble y la interacción del receptor nicotínico α 7
PQ912	Inhibidor de la glutaminil ciclasa	Reduce las placas amiloides y la producción de piroglutamatos A β
Riluzole	Antagonista de receptores de glutamato	Reduce la exotoxicidad mediada por glutamato
Thiethylperazine (TEP)	Activa ABCC1 (proteína transportadora de casetes de unión a ATP, miembro de la subfamilia C)	Elimina β A
Ensayos clínicos en fase 1		
BIB076	Anticuerpo monoclonal	Elimina tau y reduce su propagación
Lu AF87908	Anticuerpo monoclonal	Elimina tau
anle138b	Inhibidor de agregación	Reduce la agregación de tau
RO7126209	Anticuerpo monoclonal	Elimina β A
TPI-287	Taxano estabilizador de microtúbulos	Estabiliza la unión de tubulina, los microtúbulos y reduce el daño celular mediado por tau

6. CONCLUSIONES

- Las demencias se han visto incrementadas durante las últimas décadas debido, en parte, al envejecimiento de la población.
- La demencia con más prevalencia a nivel mundial es la EA.
- Aunque el factor de riesgo más significativo en la EA es la edad, muchos otros factores contribuyen a su aparición, algunos de ellos, modificables.
- Las hipótesis más conocidas de esta enfermedad son la cascada amiloide y la patología de tau, sin embargo, la etiología de la EA es multifactorial y complicada, ya que en ella intervienen numerosas proteínas reguladoras de procesos fisiológicos, así como neurotransmisores.
- Los tratamientos en la actualidad para la EA son paliativos y solo retrasan o alivian los síntomas.
- Numerosos estudios se han basado, sin éxito, en la hipótesis amiloide y en la tauopatías con el objetivo de encontrar nuevos fármacos para esta enfermedad.
- En la actualidad los únicos fármacos aprobados para tratar la EA son los inhibidores de la acetilcolinesterasa y los antagonistas de receptores de glutamato.
- Actualmente existen diferentes estudios en fase clínica con diversas dianas terapéuticas, pero urge encontrar un fármaco que sea capaz de tratar de una manera eficaz la EA.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Wimo, A. *et al.* The worldwide costs of dementia in 2019. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* **19**, 2865-2873, doi:10.1002/alz.12901 (2023).
- 2 Europe, A. Dementia in Europe Yearbook 2019. (Alzheimer Europe, www.alzheimer-europe.org, 2019).
- 3 Organization, W. H. *Leading causes of death and disability-A visual summary of global and regional trends 2000-2019*, 2019).
- 4 Breijyeh, Z. & Karaman, R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules* **25**, 5789 (2020).
- 5 Wegmann, S., Biernat, J. & Mandelkow, E. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. *Current opinion in neurobiology* **69**, 131-138 (2021).
- 6 Spires-Jones, T. L. & Hyman, B. T. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron* **82**, 756-771 (2014).
- 7 Livingston, G. *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet* **396**, 413-446 (2020).
- 8 Ferreira-Vieira, T. H., Guimaraes, I. M., Silva, F. R. & Ribeiro, F. M. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol* **14**, 101-115, doi:10.2174/1570159x13666150716165726 (2016).
- 9 Grand, J. H., Caspar, S. & Macdonald, S. W. Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care. *Journal of multidisciplinary healthcare* **4**, 125-147, doi:10.2147/jmdh.s17773 (2011).
- 10 Scheltens, P. *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)* **397**, 1577-1590, doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4 (2021).
- 11 Gale, S. A., Acar, D. & Daffner, K. R. Dementia. *Am J Med* **131**, 1161-1169, doi:10.1016/j.amjmed.2018.01.022 (2018).
- 12 WHO. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* **19**, 1598-1695, doi:10.1002/alz.13016 (2023).
- 13 Aisen, P. S. *et al.* On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's research & therapy* **9**, 1-10 (2017).
- 14 Dening, T. & Sandilyan, M. B. Dementia: definitions and types. *Nurs Stand* **29**, 37-42, doi:10.7748/ns.29.37.37.e9405 (2015).
- 15 WHO. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* **20**, 3708-3821, doi:10.1002/alz.13809 (2024).
- 16 Porsteinsson, A. P., Isaacson, R. S., Knox, S., Sabbagh, M. N. & Rubino, I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis* **8**, 371-386, doi:10.14283/jpad.2021.23 (2021).
- 17 Corbet, G. A., Wheeler, J. R., Parker, R. & Weskamp, K. TDP43 ribonucleoprotein granules: physiologic function to pathologic aggregates. *RNA Biol* **18**, 128-138, doi:10.1080/15476286.2021.1963099 (2021).
- 18 Bang, J., Spina, S. & Miller, B. L. Frontotemporal dementia. *Lancet (London, England)* **386**, 1672-1682, doi:10.1016/s0140-6736(15)00461-4 (2015).
- 19 Rombouts, S. A. *et al.* Loss of frontal fMRI activation in early frontotemporal dementia compared to early AD. *Neurology* **60**, 1904-1908, doi:10.1212/01.wnl.0000069462.11741.ec (2003).
- 20 Kremen, W. S. *et al.* Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* **116**, 2021-2026, doi:10.1073/pnas.1811537116 (2019).
- 21 Ahmad, F., Jing, Y., Lladó, A. & Liu, P. Chemical Stimulation of Rodent and Human Cortical Synaptosomes: Implications in Neurodegeneration. *Cells* **10**, doi:10.3390/cells10051174 (2021).

- 22 Lee, A. T. C. *et al.* Association of Daily Intellectual Activities With Lower Risk of Incident Dementia Among Older Chinese Adults. *JAMA Psychiatry* **75**, 697-703, doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0657 (2018).
- 23 Chan, D. *et al.* Lifestyle activities in mid-life contribute to cognitive reserve in late-life, independent of education, occupation, and late-life activities. *Neurobiol Aging* **70**, 180-183, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.012 (2018).
- 24 Grotz, C. *et al.* Why is later age at retirement beneficial for cognition? Results from a French population-based study. *The journal of nutrition, health & aging* **20**, 514-519, doi:10.1007/s12603-015-0599-4 (2016).
- 25 Golub, J. S., Brickman, A. M., Ciarleglio, A. J., Schupf, N. & Luchsinger, J. A. Association of subclinical hearing loss with cognitive performance. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* **146**, 57-67 (2020).
- 26 Nordström, A. & Nordström, P. Traumatic brain injury and the risk of dementia diagnosis: A nationwide cohort study. *PLoS Med* **15**, e1002496, doi:10.1371/journal.pmed.1002496 (2018).
- 27 Tolppanen, A. M., Taipale, H. & Hartikainen, S. Head or brain injuries and Alzheimer's disease: A nested case-control register study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* **13**, 1371-1379, doi:10.1016/j.jalz.2017.04.010 (2017).
- 28 Bruns, J., Jr. & Hauser, W. A. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* **44**, 2-10, doi:10.1046/j.1528-1157.44.s10.3.x (2003).
- 29 Cao, J. *et al.* ApoE4-associated phospholipid dysregulation contributes to development of Tau hyper-phosphorylation after traumatic brain injury. *Scientific reports* **7**, 11372 (2017).
- 30 Zanier, E. R. *et al.* Induction of a transmissible tau pathology by traumatic brain injury. *Brain* **141**, 2685-2699, doi:10.1093/brain/awy193 (2018).
- 31 Iadecola, C. Hypertension and dementia. *Hypertension* **64**, 3-5 (2014).
- 32 Nagai, M., Hoshida, S. & Kario, K. Hypertension and Dementia. *American Journal of Hypertension* **23**, 116-124, doi:10.1038/ajh.2009.212 (2010).
- 33 Sierra, C. Hypertension and the Risk of Dementia. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* **7**, doi:10.3389/fcvm.2020.00005 (2020).
- 34 Kivimäki, M. *et al.* Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis. *Bmj* **365**, 11495, doi:10.1136/bmj.11495 (2019).
- 35 Sabia, S. *et al.* Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *Bmj* **357**, j2709, doi:10.1136/bmj.j2709 (2017).
- 36 Zotcheva, E. *et al.* Midlife Physical Activity, Psychological Distress, and Dementia Risk: The HUNT Study. *J Alzheimers Dis* **66**, 825-833, doi:10.3233/jad-180768 (2018).
- 37 Hersi, M. *et al.* Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology* **61**, 143-187, doi:10.1016/j.neuro.2017.03.006 (2017).
- 38 Chatterjee, S. *et al.* Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care* **39**, 300-307, doi:10.2337/dc15-1588 (2016).
- 39 McMillan, J. M., Mele, B. S., Hogan, D. B. & Leung, A. A. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* **6**, e000563, doi:10.1136/bmjdr-2018-000563 (2018).
- 40 Ninomiya, T. Epidemiological evidence of the relationship between diabetes and dementia. *Diabetes Mellitus: A risk factor for Alzheimer's Disease*, 13-25 (2019).
- 41 Veronese, N. *et al.* Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* **72**, 87-94, doi:10.1016/j.neubiorev.2016.11.017 (2017).
- 42 Kivimäki, M. *et al.* Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* **14**, 601-609, doi:10.1016/j.jalz.2017.09.016 (2018).

- 43 Schwarzinger, M., Pollock, B. G., Hasan, O. S. M., Dufouil, C. & Rehm, J. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Health* **3**, e124-e132, doi:10.1016/s2468-2667(18)30022-7 (2018).
- 44 Ilomaki, J., Jokanovic, N., Tan, E. C. & Lonnroos, E. Alcohol Consumption, Dementia and Cognitive Decline: An Overview of Systematic Reviews. *Curr Clin Pharmacol* **10**, 204-212, doi:10.2174/157488471003150820145539 (2015).
- 45 Oudin, A., Segersson, D., Adolfsson, R. & Forsberg, B. Association between air pollution from residential wood burning and dementia incidence in a longitudinal study in Northern Sweden. *PLoS One* **13**, e0198283, doi:10.1371/journal.pone.0198283 (2018).
- 46 Chen, H. *et al.* Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Lancet (London, England)* **389**, 718-726, doi:10.1016/s0140-6736(16)32399-6 (2017).
- 47 Power, M. C., Adar, S. D., Yanosky, J. D. & Weuve, J. Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brain imaging, and dementia: A systematic review of epidemiologic research. *Neurotoxicology* **56**, 235-253, doi:10.1016/j.neuro.2016.06.004 (2016).
- 48 Sommerlad, A., Rieger, J., Singh-Manoux, A., Lewis, G. & Livingston, G. Marriage and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **89**, 231-238, doi:10.1136/jnnp-2017-316274 (2018).
- 49 Bartels, C., Wagner, M., Wolfsgruber, S., Ehrenreich, H. & Schneider, A. Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. *Am J Psychiatry* **175**, 232-241, doi:10.1176/appi.ajp.2017.17040404 (2018).
- 50 Orgeta, V., Tabet, N., Nilforooshan, R. & Howard, R. Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* **58**, 725-733, doi:10.3233/jad-161247 (2017).
- 51 Dudas, R., Malouf, R., McCleery, J. & Dening, T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* **8**, Cd003944, doi:10.1002/14651858.CD003944.pub2 (2018).
- 52 Kelly, M. E. *et al.* The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review. *Syst Rev* **6**, 259, doi:10.1186/s13643-017-0632-2 (2017).
- 53 Prince, M., Albanese, E., Guerchet, M. & Prina, M. *World Alzheimer Report 2014. Dementia and Risk Reduction: An analysis of protective and modifiable risk factors*, Alzheimer's Disease International, (2014).
- 54 Aranda, M. P. *et al.* Impact of dementia: Health disparities, population trends, care interventions, and economic costs. *Journal of the American Geriatrics Society* **69**, 1774-1783, doi:10.1111/jgs.17345 (2021).
- 55 Handels, R. & Wimo, A. Challenges and recommendations for the health-economic evaluation of primary prevention programmes for dementia. *Aging & mental health* **23**, 53-59, doi:10.1080/13607863.2017.1390730 (2019).
- 56 Swedish Council on Health Technology, A. in *Dementia -- Caring, Ethics, Ethical and Economical Aspects: A Systematic Review* (Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)

Copyright © 2008 by the Swedish Council on Health Technology Assessment., 2008).

- 57 Association, A. s. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* **20**, 3708-3821, doi:10.1002/alz.13809 (2024).
- 58 Vos, T. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)* **396**, 1204-1222, doi:10.1016/s0140-6736(20)30925-9 (2020).
- 59 Folch, J. *et al.* Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Neurología* **33**, 47-58 (2018).

- 60 Tagarelli, A., Piro, A., Tagarelli, G., Lagonia, P. & Quattrone, A. Alois Alzheimer: a hundred years after the discovery of the eponymous disorder. *International journal of biomedical science : IJBS* **2**, 196-204 (2006).
- 61 Singh, S. K., Srivastav, S., Yadav, A. K., Srikrishna, S. & Perry, G. Overview of Alzheimer's disease and some therapeutic approaches targeting A β by using several synthetic and herbal compounds. *Oxidative medicine and cellular longevity* **2016** (2016).
- 62 Alzheimer, E. *Alzheimer's dementia*, (2024).
- 63 Eggert, S., Thomas, C., Kins, S. & Hermey, G. Trafficking in Alzheimer's Disease: Modulation of APP Transport and Processing by the Transmembrane Proteins LRP1, SorLA, SorCS1c, Sortilin, and Calsyntenin. *Molecular neurobiology* **55**, 5809-5829, doi:10.1007/s12035-017-0806-x (2018).
- 64 Šerý, O., Povová, J., Míšek, I., Pešák, L. & Janout, V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia neuropathologica* **51**, 1-9 (2013).
- 65 Gulisano, W. *et al.* Role of amyloid- β and tau proteins in Alzheimer's disease: confuting the amyloid cascade. *Journal of Alzheimer's Disease* **64**, S611-S631 (2018).
- 66 Pardossi-Piquard, R. & Checler, F. The physiology of the β -amyloid precursor protein intracellular domain AICD. *Journal of neurochemistry* **120**, 109-124 (2012).
- 67 Puzzo, D., Gulisano, W., Arancio, O. & Palmeri, A. The keystone of Alzheimer pathogenesis might be sought in A β physiology. *Neuroscience* **307**, 26-36 (2015).
- 68 Takashima, A. Tau aggregation is a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* **7**, 665-669 (2010).
- 69 Naseri, N. N., Wang, H., Guo, J., Sharma, M. & Luo, W. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neuroscience letters* **705**, 183-194 (2019).
- 70 Qian, W. & Liu, F. Regulation of alternative splicing of tau exon 10. *Neuroscience Bulletin* **30**, 367-377, doi:10.1007/s12264-013-1411-2 (2014).
- 71 Bowles, K. R. *et al.* Dysregulated coordination of MAPT exon 2 and exon 10 splicing underlies different tau pathologies in PSP and AD. *Acta neuropathologica* **143**, 225-243, doi:10.1007/s00401-021-02392-2 (2022).
- 72 Maccioni, R. B., Farías, G., Morales, I. & Navarrete, L. The revitalized tau hypothesis on Alzheimer's disease. *Archives of medical research* **41**, 226-231 (2010).
- 73 Alquezar, C., Arya, S. & Kao, A. W. Tau post-translational modifications: dynamic transformers of tau function, degradation, and aggregation. *Frontiers in neurology* **11**, 595532 (2021).
- 74 Ossenkoppele, R., van der Kant, R. & Hansson, O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. *The Lancet Neurology* **21**, 726-734 (2022).
- 75 Alonso, A. d. C., Zaidi, T., Novak, M., Grundke-Iqbal, I. & Iqbal, K. Hyperphosphorylation induces self-assembly of τ into tangles of paired helical filaments/straight filaments. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **98**, 6923-6928 (2001).
- 76 Tracy, T. E. *et al.* Acetylated tau obstructs KIBRA-mediated signaling in synaptic plasticity and promotes tauopathy-related memory loss. *Neuron* **90**, 245-260 (2016).
- 77 Chakraborty, P. *et al.*
- 78 Choi, H. *et al.* Acetylation changes tau interactome to degrade tau in Alzheimer's disease animal and organoid models. *Aging Cell* **19**, e13081 (2020).
- 79 Carlomagno, Y. *et al.* An acetylation-phosphorylation switch that regulates tau aggregation propensity and function. *Journal of Biological Chemistry* **292**, 15277-15286 (2017).
- 80 Li, L., Jiang, Y., Wang, J.-Z., Liu, R. & Wang, X. Tau ubiquitination in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neurology* **12**, 786353 (2022).
- 81 Goedert, M., Eisenberg, D. S. & Crowther, R. A. Propagation of tau aggregates and neurodegeneration. *Annual review of neuroscience* **40**, 189-210 (2017).

- 82 Clavaguera, F. *et al.* Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nature cell biology* **11**, 909-913 (2009).
- 83 Frost, B., Jacks, R. L. & Diamond, M. I. Propagation of tau misfolding from the outside to the inside of a cell. *Journal of biological chemistry* **284**, 12845-12852 (2009).
- 84 Falcon, B. *et al.* Conformation determines the seeding potencies of native and recombinant Tau aggregates. *Journal of biological chemistry* **290**, 1049-1065 (2015).
- 85 Koutsodendris, N., Nelson, M. R., Rao, A. & Huang, Y. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: findings, hypotheses, and potential mechanisms. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* **17**, 73-99 (2022).
- 86 Goedert, M., Falcon, B., Clavaguera, F. & Tolnay, M. Prion-like mechanisms in the pathogenesis of tauopathies and synucleinopathies. *Current neurology and neuroscience reports* **14**, 1-11 (2014).
- 87 Yamada, K. *et al.* In vivo microdialysis reveals age-dependent decrease of brain interstitial fluid tau levels in P301S human tau transgenic mice. *Journal of Neuroscience* **31**, 13110-13117 (2011).
- 88 Chen, Z.-R., Huang, J.-B., Yang, S.-L. & Hong, F.-F. Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease. *Molecules* **27**, 1816 (2022).
- 89 Hampel, H. *et al.* The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain* **141**, 1917-1933 (2018).
- 90 Haga, T. Molecular properties of muscarinic acetylcholine receptors. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences* **89**, 226-256, doi:10.2183/pjab.89.226 (2013).
- 91 Molinuevo, J. L. *et al.* Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta neuropathologica* **136**, 821-853, doi:10.1007/s00401-018-1932-x (2018).
- 92 Schliebs, R. & Arendt, T. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission* **113**, 1625-1644 (2006).
- 93 Majdi, A. *et al.* Amyloid- β , tau, and the cholinergic system in Alzheimer's disease: Seeking direction in a tangle of clues. *Reviews in the Neurosciences* **31**, 391-413 (2020).
- 94 Apelt, J., Kumar, A. & Schliebs, R. Impairment of cholinergic neurotransmission in adult and aged transgenic Tg2576 mouse brain expressing the Swedish mutation of human beta-amyloid precursor protein. *Brain Res* **953**, 17-30, doi:10.1016/s0006-8993(02)03262-6 (2002).
- 95 Nyakas, C., Granic, I., Halmy, L. G., Banerjee, P. & Luiten, P. G. The basal forebrain cholinergic system in aging and dementia. Rescuing cholinergic neurons from neurotoxic amyloid- β 42 with memantine. *Behavioural Brain Research* **221**, 594-603 (2011).
- 96 Moran, M., Mufson, E. & Gomez-Ramos, P. Colocalization of cholinesterases with β amyloid protein in aged and Alzheimer's brains. *Acta neuropathologica* **85**, 362-369 (1993).
- 97 Mesulam, M. Alzheimer plaques and cortical cholinergic innervation. *Neuroscience* **17**, 275-276 (1986).
- 98 Carvajal, F. J. & Inestrosa, N. C. Interactions of AChE with A β aggregates in Alzheimer's brain: therapeutic relevance of IDN 5706. *Frontiers in molecular neuroscience* **4**, 19 (2011).
- 99 Fuentealba, R. A. *et al.* Signal transduction during amyloid- β -peptide neurotoxicity: role in Alzheimer disease. *Brain Research Reviews* **47**, 275-289 (2004).
- 100 Silveyra, M.-X. *et al.* Altered expression of brain acetylcholinesterase in FTDP-17 human tau transgenic mice. *Neurobiology of aging* **33**, 624. e623-624. e634 (2012).
- 101 Ju, Y. & Tam, K. Y. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Neural Regen Res* **17**, 543-549, doi:10.4103/1673-5374.320970 (2022).
- 102 Drachman, D. A. & Leavitt, J. Human memory and the cholinergic system: a relationship to aging? *Archives of neurology* **30**, 113-121 (1974).
- 103 Tsang, S. W. *et al.* Impaired coupling of muscarinic M1 receptors to G-proteins in the neocortex is associated with severity of dementia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* **27**, 1216-1223, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.010 (2006).

- 104 Mash, D. C., Flynn, D. D. & Potter, L. T. Loss of M2 muscarine receptors in the cerebral cortex in Alzheimer's disease and experimental cholinergic denervation. *Science* **228**, 1115-1117, doi:10.1126/science.3992249 (1985).
- 105 Jiang, S. *et al.* M1 muscarinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* **30**, 295-307, doi:10.1007/s12264-013-1406-z (2014).
- 106 Martens, Y. A. *et al.* ApoE Cascade Hypothesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease and related dementias. *Neuron* **110**, 1304-1317, doi:10.1016/j.neuron.2022.03.004 (2022).
- 107 Raulin, A. C. *et al.* ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Mol Neurodegener* **17**, 72, doi:10.1186/s13024-022-00574-4 (2022).
- 108 Serrano-Pozo, A., Das, S. & Hyman, B. T. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology* **20**, 68-80 (2021).
- 109 Uddin, M. S. *et al.* APOE and Alzheimer's Disease: Evidence Mounts that Targeting APOE4 may Combat Alzheimer's Pathogenesis. *Molecular neurobiology* **56**, 2450-2465, doi:10.1007/s12035-018-1237-z (2019).
- 110 Yamazaki, Y., Zhao, N., Caulfield, T. R., Liu, C.-C. & Bu, G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nature Reviews Neurology* **15**, 501-518, doi:10.1038/s41582-019-0228-7 (2019).
- 111 Tensaouti, Y., Stephanz, E. P., Yu, T.-S. & Kernie, S. G. ApoE regulates the development of adult newborn hippocampal neurons. *ENeuro* **5** (2018).
- 112 Sweet, R. A. *et al.* Apolipoprotein E*4 (APOE*4) Genotype Is Associated with Altered Levels of Glutamate Signaling Proteins and Synaptic Coexpression Networks in the Prefrontal Cortex in Mild to Moderate Alzheimer Disease. *Mol Cell Proteomics* **15**, 2252-2262, doi:10.1074/mcp.M115.056580 (2016).
- 113 Love, S. *et al.* Premorbid effects of APOE on synaptic proteins in human temporal neocortex. *Neurobiol Aging* **27**, 797-803, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.04.008 (2006).
- 114 Arendt, T. *et al.* Plastic neuronal remodeling is impaired in patients with Alzheimer's disease carrying apolipoprotein epsilon 4 allele. *J Neurosci* **17**, 516-529, doi:10.1523/jneurosci.17-02-00516.1997 (1997).
- 115 Sun, Y. *et al.* Glial fibrillary acidic protein-apolipoprotein E (apoE) transgenic mice: astrocyte-specific expression and differing biological effects of astrocyte-secreted apoE3 and apoE4 lipoproteins. *J Neurosci* **18**, 3261-3272, doi:10.1523/jneurosci.18-09-03261.1998 (1998).
- 116 Ji, Y. *et al.* Apolipoprotein E isoform-specific regulation of dendritic spine morphology in apolipoprotein E transgenic mice and Alzheimer's disease patients. *Neuroscience* **122**, 305-315, doi:10.1016/j.neuroscience.2003.08.007 (2003).
- 117 Yin, C., Guo, Z.-d., He, Z.-z., Wang, Z.-y. & Sun, X.-c. Apolipoprotein E affects in vitro axonal growth and regeneration via the MAPK signaling pathway. *Cell Transplantation* **28**, 691-703 (2019).
- 118 Lane-Donovan, C. *et al.* Genetic restoration of plasma ApoE improves cognition and partially restores synaptic defects in ApoE-deficient mice. *Journal of Neuroscience* **36**, 10141-10150 (2016).
- 119 Jain, S., Yoon, S. Y., Leung, L., Knoferle, J. & Huang, Y. Cellular source-specific effects of apolipoprotein (apo) E4 on dendrite arborization and dendritic spine development. *PLoS One* **8**, e59478 (2013).
- 120 Rodriguez, G. A., Burns, M. P., Weeber, E. J. & Rebeck, G. W. Young APOE4 targeted replacement mice exhibit poor spatial learning and memory, with reduced dendritic spine density in the medial entorhinal cortex. *Learning & memory* **20**, 256-266 (2013).
- 121 Zhao, J. *et al.* APOE4 exacerbates synapse loss and neurodegeneration in Alzheimer's disease patient iPSC-derived cerebral organoids. *Nature communications* **11**, 5540 (2020).
- 122 Morrow, J. A. *et al.* Apolipoprotein E4 forms a molten globule: a potential basis for its association with disease. *Journal of Biological Chemistry* **277**, 50380-50385 (2002).
- 123 Van Acker, Z. P., Bretou, M. & Annaert, W. Endo-lysosomal dysregulations and late-onset Alzheimer's disease: impact of genetic risk factors. *Molecular neurodegeneration* **14**, 20 (2019).

- 124 Hu, Y.-B., Dammer, E. B., Ren, R.-J. & Wang, G. The endosomal-lysosomal system: from acidification and cargo sorting to neurodegeneration. *Translational Neurodegeneration* **4**, 18, doi:10.1186/s40035-015-0041-1 (2015).
- 125 Bales, K. R. *et al.* Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid β -peptide deposition. *Nature genetics* **17**, 263-264 (1997).
- 126 Murphy, K. R. *et al.* Mapping the effects of ApoE4, age and cognitive status on 18F-florbetapir PET measured regional cortical patterns of beta-amyloid density and growth. *Neuroimage* **78**, 474-480, doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.048 (2013).
- 127 Kok, E. *et al.* Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease-related lesions begins in middle age. *Ann Neurol* **65**, 650-657, doi:10.1002/ana.21696 (2009).
- 128 Bien-Ly, N., Gillespie, A. K., Walker, D., Yoon, S. Y. & Huang, Y. Reducing human apolipoprotein E levels attenuates age-dependent A β accumulation in mutant human amyloid precursor protein transgenic mice. *Journal of Neuroscience* **32**, 4803-4811 (2012).
- 129 Dikranian, K., Kim, J., Stewart, F. R., Levy, M. A. & Holtzman, D. M. Ultrastructural studies in APP/PS1 mice expressing human ApoE isoforms: implications for Alzheimer's disease. *Int J Clin Exp Pathol* **5**, 482-495 (2012).
- 130 Huang, Y.-W. A., Zhou, B., Wernig, M. & Südhof, T. C. ApoE2, ApoE3, and ApoE4 differentially stimulate APP transcription and A β secretion. *Cell* **168**, 427-441. e421 (2017).
- 131 Wang, C. *et al.* Gain of toxic apolipoprotein E4 effects in human iPSC-derived neurons is ameliorated by a small-molecule structure corrector. *Nature medicine* **24**, 647-657 (2018).
- 132 Dafnis, I. *et al.* ApoE isoforms and carboxyl-terminal-truncated apoE4 forms affect neuronal BACE1 levels and A β production independently of their cholesterol efflux capacity. *Biochemical Journal* **475**, 1839-1859 (2018).
- 133 Ye, S. *et al.* Apolipoprotein (apo) E4 enhances amyloid β peptide production in cultured neuronal cells: ApoE structure as a potential therapeutic target. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **102**, 18700-18705 (2005).
- 134 Castano, E. *et al.* Fibrillogenesis in Alzheimer's disease of amyloid β peptides and apolipoprotein E. *Biochemical Journal* **306**, 599-604 (1995).
- 135 Kanekiyo, T., Xu, H. & Bu, G. ApoE and A β in Alzheimer's disease: accidental encounters or partners? *Neuron* **81**, 740-754 (2014).
- 136 Castellano, J. M. *et al.* Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Science translational medicine* **3**, 89ra57-89ra57 (2011).
- 137 Li, J. *et al.* Differential regulation of amyloid- β endocytic trafficking and lysosomal degradation by apolipoprotein E isoforms* \diamond . *Journal of Biological Chemistry* **287**, 44593-44601 (2012).
- 138 Deane, R. *et al.* apoE isoform-specific disruption of amyloid β peptide clearance from mouse brain. *The Journal of clinical investigation* **118**, 4002-4013 (2008).
- 139 Therriault, J. *et al.* Association of apolipoprotein E ϵ 4 with medial temporal tau independent of amyloid- β . *JAMA neurology* **77**, 470-479 (2020).
- 140 Jun, G. R. *et al.* Protein phosphatase 2A and complement component 4 are linked to the protective effect of APOE ϵ 2 for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* **18**, 2042-2054, doi:10.1002/alz.12607 (2022).
- 141 Li, Z., Shue, F., Zhao, N., Shinohara, M. & Bu, G. APOE2: protective mechanism and therapeutic implications for Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration* **15**, 63, doi:10.1186/s13024-020-00413-4 (2020).
- 142 Zhao, N. *et al.* APOE ϵ 2 is associated with increased tau pathology in primary tauopathy. *Nature communications* **9**, 4388 (2018).
- 143 Chang, S. *et al.* Lipid-and receptor-binding regions of apolipoprotein E4 fragments act in concert to cause mitochondrial dysfunction and neurotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **102**, 18694-18699 (2005).
- 144 Harris, F. M. *et al.* Carboxyl-terminal-truncated apolipoprotein E4 causes Alzheimer's disease-like neurodegeneration and behavioral deficits in transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **100**, 10966-10971 (2003).

- 145 Andrews-Zwilling, Y. *et al.* Apolipoprotein E4 causes age- and Tau-dependent impairment of GABAergic interneurons, leading to learning and memory deficits in mice. *Journal of Neuroscience* **30**, 13707-13717 (2010).
- 146 Brecht, W. J. *et al.* Neuron-specific apolipoprotein e4 proteolysis is associated with increased tau phosphorylation in brains of transgenic mice. *Journal of Neuroscience* **24**, 2527-2534 (2004).
- 147 Huang, Y. *et al.* Apolipoprotein E fragments present in Alzheimer's disease brains induce neurofibrillary tangle-like intracellular inclusions in neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **98**, 8838-8843 (2001).
- 148 Lin, Y.-T. *et al.* APOE4 causes widespread molecular and cellular alterations associated with Alzheimer's disease phenotypes in human iPSC-derived brain cell types. *Neuron* **98**, 1141-1154. e1147 (2018).
- 149 Rauch, J. N. *et al.* LRP1 is a master regulator of tau uptake and spread. *Nature* **580**, 381-385 (2020).
- 150 Jablonski, A. M. *et al.* Astrocytic expression of the Alzheimer's disease risk allele, ApoE ϵ 4, potentiates neuronal tau pathology in multiple preclinical models. *Scientific Reports* **11**, 3438 (2021).
- 151 Rauch, J. N. *et al.* Tau internalization is regulated by 6-O sulfation on heparan sulfate proteoglycans (HSPGs). *Scientific reports* **8**, 6382 (2018).
- 152 Holmes, B. B. *et al.* Heparan sulfate proteoglycans mediate internalization and propagation of specific proteopathic seeds. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **110**, E3138-E3147 (2013).
- 153 Arboleda-Velasquez, J. F. *et al.* Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report. *Nature medicine* **25**, 1680-1683 (2019).
- 154 Sarlus, H. & Heneka, M. T. Microglia in Alzheimer's disease. *The Journal of clinical investigation* **127**, 3240-3249 (2017).
- 155 Reier, P. J. & Houle, J. D. The glial scar: its bearing on axonal elongation and transplantation approaches to CNS repair. *Advances in neurology* **47**, 87-138 (1988).
- 156 Ransohoff, R. M. & Cardona, A. E. The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. *Nature* **468**, 253-262 (2010).
- 157 Junker, A. *et al.* MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47. *Brain* **132**, 3342-3352 (2009).
- 158 Colonna, M. & Butovsky, O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annual review of immunology* **35**, 441-468 (2017).
- 159 Simonovitch, S. *et al.* Impaired autophagy in APOE4 astrocytes. *Journal of Alzheimer's Disease* **51**, 915-927 (2016).
- 160 LaDu, M. J. *et al.* Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors modulate A β -induced glial neuroinflammatory responses. *Neurochemistry international* **39**, 427-434 (2001).
- 161 Shi, Y. & Holtzman, D. M. Interplay between innate immunity and Alzheimer disease: APOE and TREM2 in the spotlight. *Nature Reviews Immunology* **18**, 759-772, doi:10.1038/s41577-018-0051-1 (2018).
- 162 Krasemann, S. *et al.* The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia in neurodegenerative diseases. *Immunity* **47**, 566-581. e569 (2017).
- 163 Friedberg, J. S. *et al.* Associations between brain inflammatory profiles and human neuropathology are altered based on apolipoprotein E ϵ 4 genotype. *Scientific Reports* **10**, 2924, doi:10.1038/s41598-020-59869-5 (2020).
- 164 Khan, S., Barve, K. H. & Kumar, M. S. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol* **18**, 1106-1125, doi:10.2174/1570159x18666200528142429 (2020).
- 165 Passeri, E. *et al.* Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *Int J Mol Sci* **23**, doi:10.3390/ijms232213954 (2022).

- 166 Marucci, G. *et al.* Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* **190**, 108352 (2021).
- 167 Matsunaga, S. *et al.* The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Safety* **17**, 1053-1061, doi:10.1080/14740338.2018.1524870 (2018).