



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**La disfunción sináptica en la enfermedad de  
Alzheimer**

**Synaptic disfunction in Alzheimer disease**

**Autora: Dña. Julia Gómez Diego**

**Directora: Dra. Ana Rosa Palanca Cuñado**

**Santander, Junio 2018**



## INDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>4</b>
<b>GLOSARIO DE TÉRMINOS</b>	<b>5</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>1.1. EPIDEMIOLOGÍA</b>	<b>8</b>
1.1.1. Prevalencia e incidencia	8
1.1.2. Criterios diagnósticos	9
1.1.3. Factores de riesgo y factores protectores ambientales	11
1.1.4. Factores genéticos	12
<b>1.2. ESTRUCTURAS ANATÓMICAS IMPLICADAS EN LA FORMACIÓN DE LA MEMORIA. EL HIPOCAMPO</b>	<b>14</b>
<b>1.3. HALLAZGOS NEUROPATOLÓGICOS</b>	<b>15</b>
1.3.1. Macroscópicos	15
1.3.2. Microscópicos	16
1.3.3. La afectación del hipocampo en la EA	19
<b>1.4. TEORÍAS ETIOLÓGICAS</b>	<b>21</b>
1.4.1. La enfermedad como consecuencia del envejecimiento	21
1.4.2. Degeneración de vías fisiológicas	22
1.4.3. Teoría de la cascada mitocondrial	22
1.4.4. Hipótesis de la cascada amiloide	23
1.4.5. Hiperfosforilación de la proteína Tau y neuroinflamación	25
1.4.6. APOE	27
1.4.7. Otras teorías	27
1.4.8. Nueva perspectiva. Teoría multifactorial.	28
<b>1 5. PLASTICIDAD SINÁPTICA. CONCEPTO.</b>	<b>29</b>
<b>2. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA</b>	<b>30</b>
<b>3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA DISFUNCIÓN DE LA SINAPSIS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>	<b>31</b>
<b>3.1. EL SISTEMA GLUTAMATÉRGICO EN LA EA</b>	<b>32</b>
<b>3.2. ALTERACIONES A NIVEL DE LA SINAPSIS MEDIADA POR GLUTAMATO</b>	<b>34</b>
<b>3.3. NEUROTOXICIDAD DEL PÉPTIDO B-AMIELOIDE</b>	<b>35</b>
<b>3.4. ¿INTRACELULAR O EXTRACELULAR?</b>	<b>36</b>
<b>3.5. NEUROTOXICIDAD DE LA PROTEÍNA TAU</b>	<b>37</b>
<b>3.6. DISFUNCIÓN AXONAL</b>	<b>38</b>
<b>4. CONCLUSIONES</b>	<b>41</b>
<b>5. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>43</b>
<b>6. AGRADECIMIENTOS</b>	<b>49</b>

## RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más prevalente en el mundo, afectando a más de 25 millones de personas, y se prevé que sea uno de los grandes retos de este siglo para los sistemas de salud. Se caracteriza por una pérdida progresiva de la memoria y funciones cognitivas con la aparición en los estudios anatomopatológicos de las siguientes lesiones: placas seniles, ovillos neurofibrilares, angiopatía amiloide, astrocitosis y gliosis, pérdida neuronal y disfunción sináptica. Clásicamente los estudios sobre la enfermedad se han centrado en el papel protagonista del péptido  $\beta$ -amiloide y de la proteína tau, pero no se ha descubierto el mecanismo exacto que desencadena la patología y todos los esfuerzos para encontrar un tratamiento que frene la aparición y la evolución de la EA han sido fallidos. Recientemente se ha producido un cambio en el modo de estudiar la enfermedad, y la disfunción sináptica ha ganado protagonismo al descubrirse que se trata de un evento muy temprano y que guarda una mayor correlación con el deterioro cognitivo que las demás lesiones, por lo que podría ser un elemento clave en la investigación de nuevas terapias.

**Palabras clave:** enfermedad de Alzheimer, disfunción sináptica, sinaptotoxicidad, plasticidad sináptica,  $\beta$ -amiloide, tau.

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent dementia, affecting more than 25 million people worldwide, and it is expected to be one of the greatest challenges of this century for health care systems. It is characterized by a progressive loss of memory and cognitive functions along with the appearance in pathological studies of the following lesions: senile plaques, neurofibrillary tangles, amyloid angiopathy, astrocytosis and gliosis, neuronal loss and synaptic dysfunction. In the past, studies on the disease have been focused on the leading role of  $\beta$ -amyloid peptide and tau protein, but the exact mechanism that triggers the disease has yet to be discovered and all efforts aimed at finding a treatment that would prevent the onset and evolution of AD have failed. Recently, there has been a change in the approach to the disease, and synaptic dysfunction has gained protagonism due to the discovery that it is an early event and that it has a stronger correlation with cognitive impairment than the other injuries, so it could be a key element in the research of new therapies.

**Key words:** Alzheimer's disease, synaptic dysfunction, synaptotoxicity, synaptic plasticity,  $\beta$ -amyloid, tau.

## ABREVIATURAS

A $\beta$ : $\beta$ -amiloide	iGluR: Receptores glutamatérgicos inotrópicos
ABCA7: Transportador dependiente de la unión de ATP subfamilia A miembro 7	KA: Kainato
ADAM: Metaloproteasas–desintegrinas	LC: <i>Locus caeruleus</i>
AMPA: Ácido $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico	LTD: Depresión a largo plazo
Arg: Arginina	LTP: Potenciación a largo plazo
APOE: Apolipoproteína E	MCI: Mild cognitive impairment/ Deterioro cognitivo leve
APP: Proteína precursora de amiloide	mGluR: Receptores glutamatérgicos metabotrópicos
BIN1: Bridging integrator 1	mRNA: ácido ribonucleico mensajero
CD33: Sialic acid binding Ig-like lectin 3	NIA-AA: National Institute on Aging and Alzheimer's Association
Cdk5: Quinasa dependiente de ciclina 5	NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
CLU: Clusterina	NMDA: N-metil-D-aspartato
CR1: Receptor del complemento 1	PET: Tomografía por emisión de positrones
DCL: deterioro cognitivo leve	PiB: Pittsburgh compuesto B
DNA: Ácido desoxirribonucleico	PICALM: Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein
DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders/Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición	PSEN1: Presenilina 1
EA: Enfermedad de Alzheimer	PSEN2: Presenilina 2
EAAT1: Transportador de aminoácidos excitatorio 1	snRNP: Ribonucleoproteínas nucleares pequeñas
EAAT2: Transportador de aminoácidos excitatorio 2	SORL1: Sortilin-related receptor
ETP: Potenciación a corto plazo	TDP-43: TAR DNA-binding protein 43
GAB2: GRB2-associated-binding protein 2	TREM2: Triggering receptor expressed on myeloid cells 2
GD: giro dentado	VGLUT1: Transportador vesicular de glutamato 1
Glu: Glutamina	VGLUT2: Transportador vesicular de glutamato 2
GSK3 $\beta$ : Glicógeno-sintetasa quinasa-3 $\beta$	

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

- $\beta$ -amiloide: péptido que surge del procesamiento de APP a través de la vía mediada preferentemente por  $\beta$ -secretasas (vía amiloidogénica), creándose un péptido de 40-42 aminoácidos que es neurotóxico y tiende a agregarse pudiendo encontrarse en forma de monómeros, oligómeros (forma más tóxica) o placas seniles. Clásicamente se ha considerado el elemento clave de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

-APOE: la apolipoproteína E es una glicoproteína con tres isoformas ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ) siendo APOE  $\epsilon 4$  el principal factor de riesgo genético asociado a la enfermedad de Alzheimer, especialmente en su forma esporádica.

-APP: proteína precursora del amiloide a partir de la cual, tras escisiones por diferentes secretasas, se crea el péptido  $\beta$ -amiloide. Mutaciones en el gen APP se asocian al desarrollo de enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (genético).

-DCL: deterioro cognitivo leve (mild cognitive impairment o MCI) constituye una entidad clínica que representa un estadio previo a la demencia, en el cual se encuentran más daños de los previsibles para su edad, pero no aún un deterioro que interfiere con las actividades diarias de los individuos.

-LTD: long term depression o depresión a largo plazo es un fenómeno que ocurre como resultado de un estímulo de intensidad insuficiente o asincrónico en las neuronas pre- y postsinápticas. Como resultado, se debilita la conexión previamente formada, impidiendo la formación de la memoria.

-LTP: long term potentiation o potenciación a largo plazo, es el fenómeno resultante cuando se produce estímulo de gran intensidad, simultáneo y mantenido en el tiempo, que permite el refuerzo de las conexiones existentes, favoreciendo los procesos de aprendizaje y memoria.

-Ovillos neurofibrilares: estructuras intraneuronales compuestas por proteína tau hiperfosforilada y anormalmente plegada. Se encuentran principalmente en las neuronas piramidales del hipocampo y su distribución topográfica se correlaciona con la evolución clínica de la enfermedad.

-Placas seniles: depósitos extracelulares de  $\beta$ -amiloide (principalmente  $A\beta 40$  y  $A\beta 42$ ). Según su estructura y respuesta glial se diferencian placas seniles densas o difusas.

-PSEN-1/PSEN-2: la preselina 1 y preselina 2 constituyen el sitio catalítico de la enzima  $\gamma$ -secretasa, que participa en el procesamiento de la proteína precursora del amiloide. Mutaciones en ambos genes se relacionan con la EA de inicio temprano (genético).

-Plasticidad sináptica: procesos a través de los cuales se refuerzan o debilitan las conexiones neuronales previamente establecidas. Es dependiente de la sinapsis mediada por glutamato, que condiciona cambios a nivel pre- y postsináptico. Se considera la base del aprendizaje y de la formación de la

memoria e incluye los fenómenos de potenciación y depresión a largo plazo (LTP y LTD, respectivamente).

-Reacción glial: proceso de neuroinflamación que cursa con activación de astrocitos y células de la microglía alrededor de las placas seniles.

-Tau: proteína de estabilización de los microtúbulos, cuya hiperfosforilación y plegamiento anormal, bajo condiciones patológicas, condiciona su agregado formando ovillos neurofibrilares, conduciendo a la desestabilización de los microtúbulos, disfunción del transporte axonal y muerte neuronal.

## 1. INTRODUCCIÓN

El objeto de este trabajo es hacer una revisión del estado de conocimiento actual, a nivel mundial, sobre la enfermedad de Alzheimer, prestando especial atención a la fisiopatología y la disfunción sináptica en estos pacientes, ya que es un tema en constante estudio por su relevancia y por no estar del todo aclarado el mecanismo que lo origina.

Aunque los hallazgos histológicos que caracterizan la enfermedad han sido descritos hace décadas y hay teorías sobre la fisiopatología bastante aceptadas por la comunidad científica, lo cierto es que aún no se conoce la etiopatogenia concreta que lo desencadena, y por tanto no se dispone de ningún tratamiento efectivo hoy en día.

Cada día es más evidente que la disfunción a nivel de la sinapsis es uno de los primeros sucesos en la patología, existiendo mucho antes de la pérdida neuronal, de los hallazgos neuropatológicos y de la clínica, por lo que se está poniendo un gran esfuerzo en llegar a comprender los mecanismos implicados en ella.

La enfermedad de Alzheimer es la patología neurodegenerativa más prevalente en todo el mundo, afectando principalmente a aquellos sectores de la población de edad más avanzada.

La esperanza de vida a nivel mundial está en constante aumento, al mismo tiempo que las tasas de natalidad están disminuyendo drásticamente. Aunque es un fenómeno que se observa en todos los países, es de especial relevancia en aquellos más desarrollados, donde estamos viviendo un envejecimiento poblacional sin precedentes, en el que las patologías propias de los ancianos tienen cada vez una mayor presencia.

Las consecuencias de la enfermedad de Alzheimer son devastadoras, interfiriendo gravemente con la vida de muchas personas, previamente independientes, y la de sus familias, que se ven obligadas a invertir grandes cantidades de dinero en cuidados externos o muchas horas en su atención. En este aspecto, las políticas de hoy en día apenas han ofrecido respuestas, aunque se está comenzando a establecer algunos cambios en materia de dependencia.

Desde el punto de vista del sistema sanitario supone un gasto millonario año tras año, sin haber encontrado aún soluciones al problema. De este modo, es uno de los grandes desafíos de cara al futuro, tanto en investigación de tratamientos curativos, como en desarrollo de cuidados y apoyo a la familia y al enfermo.

En definitiva, es un tema que plantea auténticos retos, no solo por su trascendencia y complejidad, sino también por la transversalidad del asunto, que afecta tanto a las esferas de la investigación médica y el sistema sanitario, como a los ámbitos personales, sociales, económicos e incluso políticos y estatales.

## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

### 1.1.1. Prevalencia e incidencia

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia, una condición que afecta a más de 25 millones de personas en todo el mundo [1,2]. Representa aproximadamente el 70% de todos los casos, siendo así mucho más prevalente que las demencias vasculares, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y demencias reversibles [3,4].

Tanto la incidencia como la prevalencia incrementan considerablemente al aumentar la edad (*figura 1*), de modo que para el grupo de edad de entre 65-69 años se calcula una incidencia anual de 0.6% y una prevalencia del 3%, mientras en el grupo de edad de personas de más de 85 años, la incidencia anual alcanza el 8,4% y la prevalencia es casi del 50% [4].

Según los últimos datos estadísticos de este año, ofrecidos por *Alzheimer's Association*, la enfermedad de Alzheimer afecta a más de 5,5 millones de personas en Estados Unidos y se prevé que para 2050 estas cifras se hayan triplicado en todo el mundo [6].

En Europa se realizó en octubre de este año un metaanálisis con el objetivo de estimar la prevalencia e incidencia de la enfermedad, llegando a la conclusión de que hay una prevalencia del 5,05 % (3,3% en hombres y 7,13% en mujeres) y una incidencia anual del 11,08 por cada mil habitantes-año (7,02 en hombres y 13,25 en mujeres), y que en ambas se observa una tendencia ascendente con la edad. España es uno de los países con mayor número de afectados, con una prevalencia en torno al 7% y unos 100.000 casos nuevos anuales [5].

Nos encontramos, por tanto, ante una enfermedad que, lejos de disminuir, todo apunta a que es un problema que se multiplicará en los próximos años debido al gran envejecimiento poblacional. Tiene, además, un gran impacto económico, calculándose que el coste estimado anual de la demencia alcanza los 600 millones de dólares, lo que representaría, si fuese un país, la economía número 18 a nivel mundial [6]. De este modo, un abordaje multidisciplinar de la enfermedad de Alzheimer resultaría imprescindible de cara a avanzar en la prevención y estrategias tempranas, que supondrían además un gasto mucho menor para nuestro sistema sanitario.

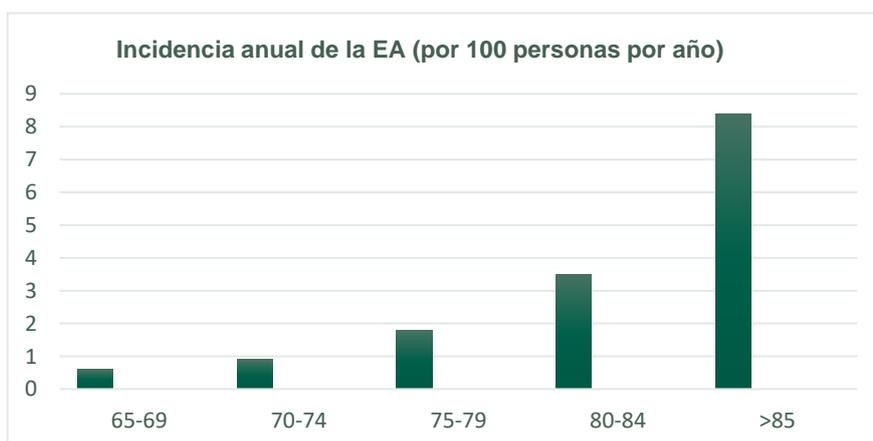


Figura 1.- Tasa de incidencia anual (por 100 personas/año) de la EA, por grupos de edad. Mayeux, R. & Stern, Y. (2006).

### 1.1.2. Criterios diagnósticos

El primer caso de enfermedad de Alzheimer fue descrito en el año 1901 por Alois Alzheimer, y no fue hasta 1948 cuando se instauraron los primeros criterios diagnósticos por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)* [3].

Los criterios propuestos supusieron una gran revolución al delimitar varias categorías diagnósticas (definitivo, probable y posible) en función de hallazgos tanto clínicos como anatomopatológicos [2]. De este modo se reserva el diagnóstico definitivo de EA únicamente a aquel confirmado por la histología. Se considera probable cuando el grado de sospecha, sin confirmación histológica, es muy alto, determinado por un curso clínico típico y habiendo sido descartados otros procesos responsables del cuadro. Por último, se clasifica como posible cuando el curso es atípico o encontramos otros procesos simultáneos que puedan interferir o dificultar el diagnóstico [2,3].

Los avances en todos los campos de la medicina en las últimas décadas han hecho que los criterios hayan estado en continua revisión, y se ha objetivado que el espectro de la enfermedad de Alzheimer es mucho mayor de lo que se pensó en un principio. De acuerdo con esto se han propuesto nuevos criterios que, si bien siguen el esquema de los establecidos por la *NINCDS-ADRDA*, establecen con mayor claridad los límites entre la demencia por enfermedad de Alzheimer y la demencia por cuerpos de Lewy, además de reconocer la enfermedad cerebrovascular como un factor que contribuye en gran medida a la demencia, especialmente en aquellos casos de aparición tardía. Dentro de los criterios propuestos en los últimos años, los más destacados son los de la NIA-AA, que suponen una actualización en el año 2011 de los anteriores criterios; los propuestos por el DSM-IV, y los del grupo de Dubois, que incluyen además de los resultados en test neuropsicológicos la presencia de biomarcadores en pruebas de imagen, líquido cefalorraquídeo o la existencia de una mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado [2].

Lo más relevante en todos los criterios diagnósticos propuestos, sean del grupo que sean, es la clínica de la enfermedad de Alzheimer, que se define por una pérdida objetivable de la memoria asociada al declive en al menos otra área cognitiva (afasia, apraxia, agnosia, funciones ejecutivas). Además, esto debe representar un empeoramiento con respecto a la situación previa e interferir en las actividades de la vida diaria, habiendo descartado otras causas responsables del deterioro [3].

En los últimos años, con el objetivo de intentar diagnosticar la demencia en estadios tempranos, se ha introducido un nuevo concepto: el deterioro cognitivo leve (DCL) o mild cognitive impairment (MCI) [4]. Esto surgió como resultado de la dificultad para clasificar a los individuos de forma binaria entre la presencia o ausencia de demencia, ya que se vio que muchos se encontraban en una zona intermedia entre el declive normal de las funciones intelectuales con la edad y la demencia [7].

El concepto fue introducido por primera vez en los años 90, pero no fue hasta el año 2004 cuando se llegó a un consenso por el cual se publicaron los criterios diagnósticos internacionales para el DCL, que se centraban únicamente en la alteración de la memoria [8]. Posteriormente estos criterios fueron revisados y se amplió el concepto, teniendo en cuenta también el declive en otras áreas cognitivas, clasificando a los individuos según tuviesen síntomas amnésicos o no amnésicos, y según una afectación restringida a un único dominio o extendida a varios [7]. (Figura 2)



Figura 2.- Comparación de los criterios diagnósticos de MCI, según el consenso de 2004 y las actualizaciones del DSM-V, y su relación con una posible enfermedad de Alzheimer posterior. Petersen, R. et al. (2014).

La diferencia entre el DCL y la demencia es que esta última es entendida como un deterioro de la función cognitiva que interfiere con las actividades básicas de la vida diaria. Es importante tener en cuenta que existe cierta controversia en el empleo en la clínica práctica de este concepto, ya que el deterioro cognitivo leve no constituye una categoría independiente, sino que forma parte de un continuo, y que muchas de las personas que cumplen criterios de DCL nunca llegarán a desarrollar demencia [7,8].

### 1.1.3. Factores de riesgo y factores protectores ambientales

Se han descrito en los últimos años una serie de factores que se asocian con una mayor incidencia de demencia y de enfermedad de Alzheimer. (figura 3)

FACTORES DE RIESGO	FACTORES PROTECTORES
EDAD > 65 AÑOS	ALTO NIVEL EDUCATIVO
PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR	ACTIVIDADES DE OCIO
TABACO	EJERCICIO FÍSICO REGULAR
DIABETES MELLITUS TIPO 2	DIETA MEDITERRÁNEA
HIPERTENSIÓN ARTERIAL MANTENIDA	
OBESIDAD	
TCE PREVIO	

Figura 3.- Factores de riesgo y factores protectores más fuertemente asociados al desarrollo de la EA. Mayeux R. et al. (2012).

El factor más fuertemente asociado es la enfermedad cerebrovascular, incluyendo en esta categoría tanto infartos isquémicos como hemorrágicos, de amplia localización cortical o de pequeño tamaño en localizaciones muy determinadas (especialmente el tálamo) [2]. Además, los factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular son, a su vez, factores de riesgo de EA, como son la hipertensión mantenida, el tabaco, la obesidad o la diabetes tipo 2 [2,3,4]. Los mecanismos por los que se favorece la enfermedad no están del todo claros, pero se han propuesto como posibles causas la atrofia del parénquima cerebral, el aumento en los depósitos de A $\beta$ , el estrés oxidativo y la afectación microvascular [2].

Conviene subrayar que, a pesar de que estos factores modificables parecen estar claramente asociados a un mayor riesgo, el factor más fuertemente implicado en el desarrollo de la enfermedad, como ya se ha comentado previamente, es, sin duda, la edad.

Por otro lado, se ha demostrado una asociación entre un alto nivel educativo, una dieta mediterránea y la realización de ejercicio habitual con una menor incidencia de enfermedad de Alzheimer [2].

#### 1.1.4. Factores genéticos

La gran mayoría de casos de enfermedad de Alzheimer se consideran de aparición esporádica, y sólo se ha demostrado asociación familiar en menos de un 6% de los mismos (*figura 4*). Además, se ha observado que en estos casos en los que hay un posible origen genético, la presentación de la clínica suele ser, por lo general, de inicio más temprano, antes de los 65 años (early-onset AD) [2,9].

De este modo, la forma menos frecuente de aparición de la enfermedad, que debuta en torno a la cuarta o quinta década de la vida, se relaciona en su mayoría con una herencia autosómica dominante, en la cual se han descrito mutaciones de los genes APP, PSEN1 y PSEN2 [2]. La primera mutación asociada a la EA que se describió fue en el gen de la proteína precursora del amiloide (APP), que se encuentra en el cromosoma 21, ya que se observó que los individuos con Síndrome de Down que poseen una copia más de este cromosoma desarrollaban siempre formas tempranas de deterioro cognitivo y presentaban en sus cerebros en estudios *postmortem* las mismas alteraciones histopatológicas [24,26,29]. Hoy en día ya se conocen al menos 30 mutaciones de APP, que representan el 14 % de las formas tempranas de Alzheimer [2]. Por otro lado, el descubrimiento recientemente de que la preselina forma el sitio catalítico de la  $\gamma$ -secretasa, que es la última enzima encargada de la escisión del péptido amiloide a través de la vía fisiológica, ha supuesto un gran avance, y se han descrito más de 180 mutaciones en los genes PSEN-1 (cromosoma 14) y PSEN-2 (cromosoma 1) relacionadas con esta patología [2,35]. Finalmente, alteraciones en cualquiera de estos tres genes resultan en un procesamiento anormal de proteínas con acúmulo de  $\beta$ -amiloide formando placas, lo cual está en íntima relación con la fisiopatología y con los hallazgos anatomopatológicos de la enfermedad [9].

Por otro lado, la variante genética que se ha asociado más consistentemente con la enfermedad corresponde al gen APOE (cromosoma 19), el cual codifica para una glicoproteína que tiene tres posibles isoformas ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ). Así, el alelo  $\epsilon 2$  se considera factor protector, el  $\epsilon 3$  neutral y el  $\epsilon 4$  factor de riesgo. APOE  $\epsilon 4$  está relacionado tanto con las formas familiares como con las esporádicas, en al menos un 40% del total de los casos de EA, aumentando el riesgo tres veces en heterocigotos para ese alelo y hasta ocho veces en homocigotos. Recientemente se ha descubierto que APOE  $\epsilon 4$  se asocia a un fallo en la eliminación del péptido soluble de  $\beta$ -amiloide, y se ha visto una influencia dosis-dependiente entre el alelo  $\epsilon 4$  y la edad de debut de la enfermedad de Alzheimer [9,26,29].

Con respecto a la forma más habitual de presentación, esporádica y de inicio tardío, se han descrito además de las relacionadas con el gen APOE, otras variantes genéticas en genes como CLU, PICALM, CR1 o BIN1, SORL1, GAB2, ABCA7 o CD33, si bien la relación entre estas y la enfermedad es mucho más modesta y no está tan clara como en el caso de la apolipoproteína E [3,9,35].

También se han encontrado algunas modificaciones epigenéticas que parecen guardar relación, como modificaciones en la metilación del DNA o en las histonas, aunque si bien no está claro si se trata de la causa o de una consecuencia de la enfermedad, se cree que tienen cierto papel en los mecanismos de aprendizaje y memoria, y que sí modifican el riesgo de desarrollo de EA [35].

TIPO DE EA	ALTERACIONES GENÉTICAS
EA ESPORÁDICA	Polimorfismo en gen CLU
	Polimorfismo en gen PICALM
	Polimorfismo en gen CR1
	Polimorfismo en gen SORL1
	Polimorfismo en gen GAB2
	Polimorfismo en gen ABCA7
	Polimorfismo en CD33
EA FAMILIAR	Polimorfismo en gen BIN1
	Hiperexpresión/mutación en gen APP
	Mutación en gen PSEN1
FAMILIAR/ESPORÁDICA	Mutación en gen PSEN2
	APOE genotipo ε4

Figura 4.- Resumen de las variantes genéticas asociadas a la EA en sus diferentes modos de presentación. Karch, Cruchaga and Goate (2014).

## 1.2. ESTRUCTURAS ANATÓMICAS IMPLICADAS EN LA FORMACIÓN DE LA MEMORIA. EL HIPOCAMPO

La memoria asociativa puede dividirse en memoria procedimental o implícita, relacionada con el aprendizaje de habilidades de modo inconsciente, y la memoria declarativa o explícita, a través de la cuál almacenamos recuerdos conscientes. La memoria declarativa se divide a su vez en semántica (hechos externos a nosotros, históricos, geográficos, etc.) y episódica (hechos autobiográficos) [12]. En la enfermedad de Alzheimer, típicamente hay una afectación al inicio de la memoria episódica, y sólo en fases más tardías se alteran la memoria semántica y procedimental.

Anatómicamente, las regiones cerebrales implicadas en la formación de la memoria han sido ampliamente estudiadas. De hecho, Scoville y Milner describen ya en los años 50, un paciente que, tras someterse a una lobectomía temporal bilateral, sufrió una amnesia anterógrada, el papel de este lóbulo, y más concretamente del hipocampo, en la memoria han sido descritos con detalle [11].

El hipocampo se encuentra localizado en el lóbulo temporal medial, bajo la corteza cerebral, y tiene una gran relevancia en la formación de la memoria declarativa y en la orientación. Además, el hipocampo es la primera estructura cerebral en la que se describió el fenómeno de potenciación a largo plazo, y ha sido ampliamente descrito que lesiones en el hipocampo conllevan la instauración de amnesia anterógrada total y retrógrada parcial [13,14,15]. Dentro de la formación hipocampal se diferencia el giro dentado (GD), que consta de una capa de células granulares, y los componentes del *Cornu Ammonis* o Asta de Amón (CA1, CA2, CA3, CA4) formados principalmente de células piramidales. CA1 está conectada a través de diferentes proyecciones con el subículo y el córtex entorrinal (capas II y III), el cual establece una unión entre el hipocampo y el córtex cerebral [16]. (Figura 5)

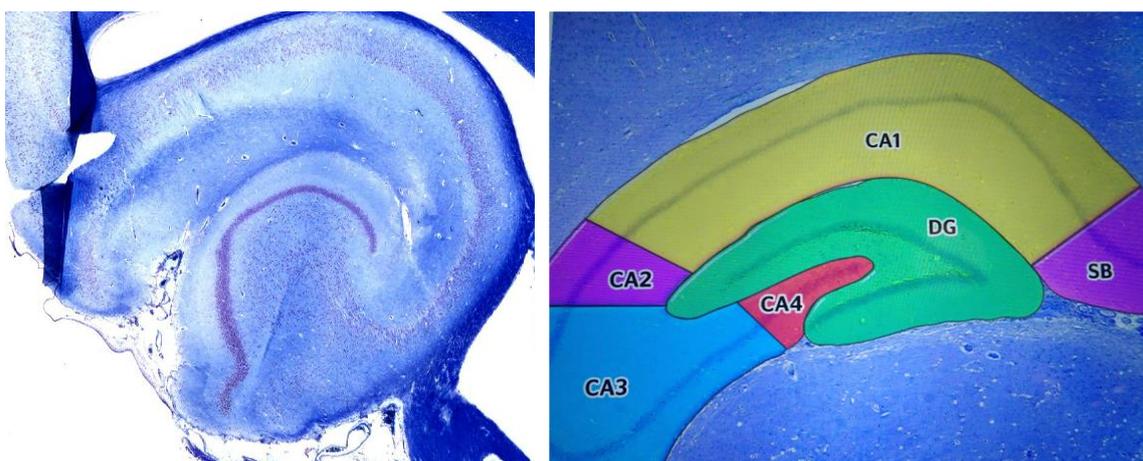


Figura 5.- Anatomía del hipocampo de rata visto a través del microscopio óptico de campo claro. Pueden observarse las diferentes áreas que lo componen: el giro dentado y el Asta de Amón (CA1, CA2, CA3, CA4), así como áreas adyacentes como el subículo. Martin (2012).

## 1.3. HALLAZGOS NEUROPATOLÓGICOS

### 1.3.1. Macroscópicos

Aunque el diagnóstico definitivo de EA se hace en función de los hallazgos microscópicos compatibles, a nivel macroscópico pueden observarse ciertas lesiones de modo constante en los enfermos de esta patología, si bien es cierto que muchos de estos hallazgos se solapan en gran medida con los encontrados en individuos sanos ancianos [4].

Se puede apreciar en las autopsias de los cerebros de enfermos de Alzheimer una disminución en el volumen y en el peso cerebral, así como una atrofia cortical simétrica y difusa, que afecta principalmente a los lóbulos temporales mediales respetando las áreas primarias visual, motora y sensitiva. Así mismo, acompañando a la atrofia hay una disminución del espesor de las circunvoluciones, con un aumento del tamaño y la profundidad de los surcos y una dilatación de los ventrículos laterales, especialmente marcada a nivel de las astas temporales. Por el contrario, los ganglios basales, el tronco del encéfalo y el cerebelo suelen estar bastante conservados. Esta afectación, además de observarse en los estudios *postmortem*, ha sido comprobada en vida en enfermos con EA mediante técnicas de imagen como la resonancia magnética [17,18]. (Figura 6)

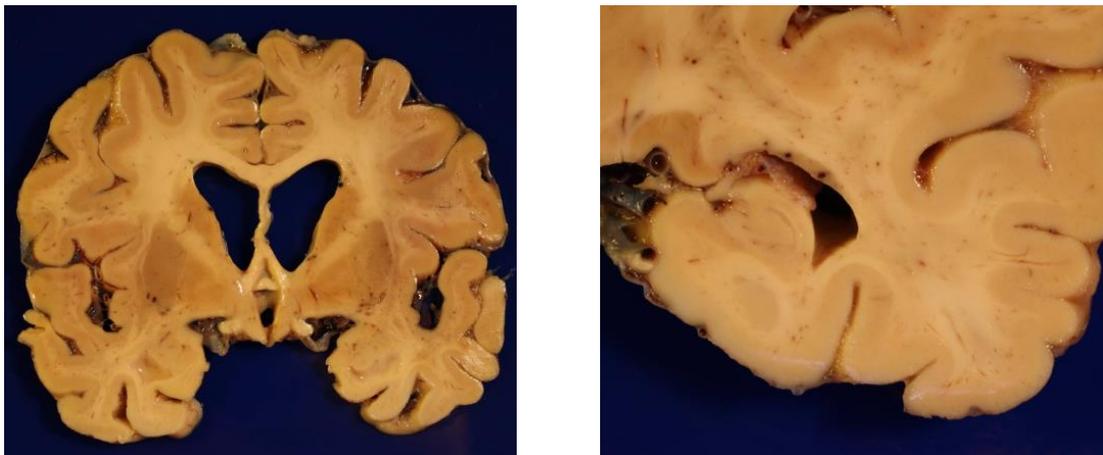


Figura 6.- Cambios a nivel macroscópico en un paciente fallecido a los 75 años con EA. Se puede apreciar atrofia cortical con dilatación de surcos y ventrículos (imagen izquierda). En una visión ampliada de la formación hipocampal, se observa dilatación del ventrículo lateral a nivel del cuerno temporal, atrofia del hipocampo y una placa aterosclerótica en la arteria cerebral posterior (imagen derecha). Castellani, Rolston & Smith (2010).

Por otro lado, es habitual encontrar lesiones típicas de patología cerebrovascular, como afectación de pequeños vasos derivada de la hipertensión crónica, microictus a nivel lacunar y cortical, o incluso hemorragias intraparenquimatosas (dato muy sugerente de microangiopatía amiloide) [17].

### 1.3.2. Microscópicos

Las lesiones anatomopatológicas en la EA han sido ampliamente descritas y comprobadas por numerosos estudios en las últimas décadas, y más recientemente, gracias a los nuevos biomarcadores de imagen como la resonancia magnética o el PET, han podido ser estudiadas en vivo en pacientes afectados por esta patología. Dentro de los hallazgos típicos se diferencian clásicamente lesiones “positivas” (*figura 7*) como las placas de  $\beta$ -amiloide, los ovillos neurofibrilares, los hilos de neuropilo o la reacción glial; y lesiones “negativas” constituidas fundamentalmente por una pérdida de neuronas y disfunción a nivel sináptico [17].

#### a. Ovillos neurofibrilares

Los ovillos neurofibrilares son estructuras filamentosas que se encuentran dentro del citoplasma de las neuronas, especialmente en las neuronas piramidales del hipocampo y otras estructuras del lóbulo temporal medial. Están constituidos por filamentos emparejados que forman una estructura tridimensional helicoidal o, menos frecuentemente, filamentos rectos o un híbrido entre ambos con una porción helicoidal y otra recta. El principal componente de los ovillos es la proteína tau, que en condiciones normales tiene como función la estabilización de los microtúbulos en el axón de las neuronas. En la EA se produce una hiperfosforilación y un plegamiento anormal, que conlleva a una agregación de esta [17,18,19].

Estos ovillos pueden observarse mediante tinciones argénticas o la tioflavina, o mediante métodos de inmunofijación con anticuerpos anti-proteína tau. Se diferencian tres estadios a nivel morfológico: ovillos neurofibrilares difusos, que se observan como un punteado con el citoplasma conservado y el núcleo bien centrado; ovillos neurofibrilares maduros en los que se ve un agregado intracitoplasmático que desplaza el núcleo hacia la periferia y en ocasiones ocupa una porción proximal del axón o las dendritas; y los ovillos neurofibrilares “fantasmas”, que se encuentran a nivel extracelular como resultado de la muerte de las neuronas que los contenían [17].

Como ya se ha mencionado previamente, la evolución de la distribución topográfica de los ovillos neurofibrilares se correlaciona con la evolución de la clínica de la enfermedad.

#### b. Placas seniles

Las placas seniles son depósitos extracelulares, compuestos del péptido  $\beta$ -amiloide, principalmente de 40 (A $\beta$ 40) o 42 (A $\beta$ 42) aminoácidos. Estos péptidos son un producto de la proteína precursora de amiloide (APP) tras la escisión de esta por secretasas. El A $\beta$ 42 es más insoluble y tiende más a agregarse, por lo que es más habitual encontrarlo formando placas [17].

Se han descrito numerosos tipos de placas de  $\beta$ -amiloide según sus características morfológicas y de tinción, como placas neuríticas, primitivas, difusas o quemadas [19]. Sin embargo, una clasificación más reciente y

sencilla, de mayor utilidad práctica, es la división en placas difusas o placas densas. Las placas densas presentan positividad a la tinción con tioflavina o rojo congo, y se asocian a reacción glial intensa y pérdida sináptica, siendo parte de los criterios diagnósticos de la EA. Por el contrario, las placas difusas son negativas a las anteriores tinciones y forman agregados amorfos de contornos poco definidos, que no se consideran criterio diagnóstico debido a que son frecuentes también en el cerebro de personas sanas de avanzada edad [17].

Al contrario de lo sucedido con los ovillos neurofibrilares, la distribución topográfica y la cantidad de placas seniles encontradas no se correlacionan con la clínica, y el límite entre el depósito fisiológico con el envejecimiento en individuos sanos, y el depósito patológico no es tan evidente.

#### c. Angiopatía amiloide

La proteína  $\beta$ -amiloide no sólo se deposita en placas, sino que lo hace también en la túnica media de los vasos sanguíneos, especialmente en las arterias leptomeníngicas, en capilares corticales, en arteriolas y en arterias de mediano calibre, mientras que las vénulas, venas y arterias de la sustancia blanca suelen estar conservadas. Por lo general, las áreas posteriores del cerebro (lóbulos parietal y occipital) están más afectadas que las zonas anteriores y laterales (lóbulos frontal y temporal). Según los datos encontrados en las autopsias, cierto grado de angiopatía amiloide está presente hasta en cerca del 80% de los enfermos de Alzheimer, aunque su cantidad y distribución no tienen correlación clínica [17].

#### d. Degeneración grano-vacuolar y cuerpos de Hirano

Ambas son lesiones encontradas en las neuronas piramidales, cuya significación clínica no es aún clara, ya que se pueden observar también en el cerebro de individuos sanos, aunque son más habituales y más severas en el de enfermos de EA.

La degeneración grano-vacuolar es una acumulación en el citoplasma de las neuronas de vacuolas con gránulos basófilos, presumiblemente compuestos de proteínas como tau, ubiquitina y otros neurofilamentos. Por su parte, los cuerpos de Hirano son inclusiones intracitoplasmáticas eosinófilas, muy abundantes en la EA en el hipocampo, especialmente en la región CA1 [17].

#### e. Respuesta glial

Se cree que el acúmulo de  $\beta$ -amiloide en las placas densas es el estímulo que origina una intensa reacción glial a su alrededor. Aunque anatómicamente se encuentran en relación con las placas seniles, se ha visto una mayor correlación entre la astrocitosis y microgliosis y la cantidad de ovillos neurofibrilares, mientras que esta relación no se aprecia con la carga de amiloide [13]. La microgliosis se considera un evento temprano y no específico, en forma de proliferación de estas células en respuesta a una

agresión o situación de estrés a nivel del sistema nervioso central, mientras que la astrocitosis se produciría cuándo el anterior fenómeno está más avanzado, y sería ya una respuesta final al daño [19].

f. Pérdida neuronal y disfunción sináptica

En la enfermedad de Alzheimer se produce una pérdida de una importante cantidad de neuronas (en torno al 30-40% del total), lo que explica la intensa atrofia cortical. Esta pérdida neuronal se relaciona topográficamente con el patrón de distribución de los ovillos neurofibrilares, pero al avanzar la patología la pérdida de neuronas es mayor para una misma zona que el acúmulo de ovillos, por lo que tiene una mejor correlación con el deterioro cognitivo. Esta disociación ha impulsado la teoría de que hay dos mecanismos diferentes de muerte neuronal, uno en aquellas neuronas que contienen los ovillos neurofibrilares y otro distinto en las que no los presentan. Además de la pérdida de neuronas, la pérdida de conexión sináptica es otra causa que contribuye a la atrofia cortical y los estudios más recientes indican que la mejor correlación con el deterioro cognitivo en pacientes con EA es el fallo sináptico, más aún que las lesiones positivas [17,19].

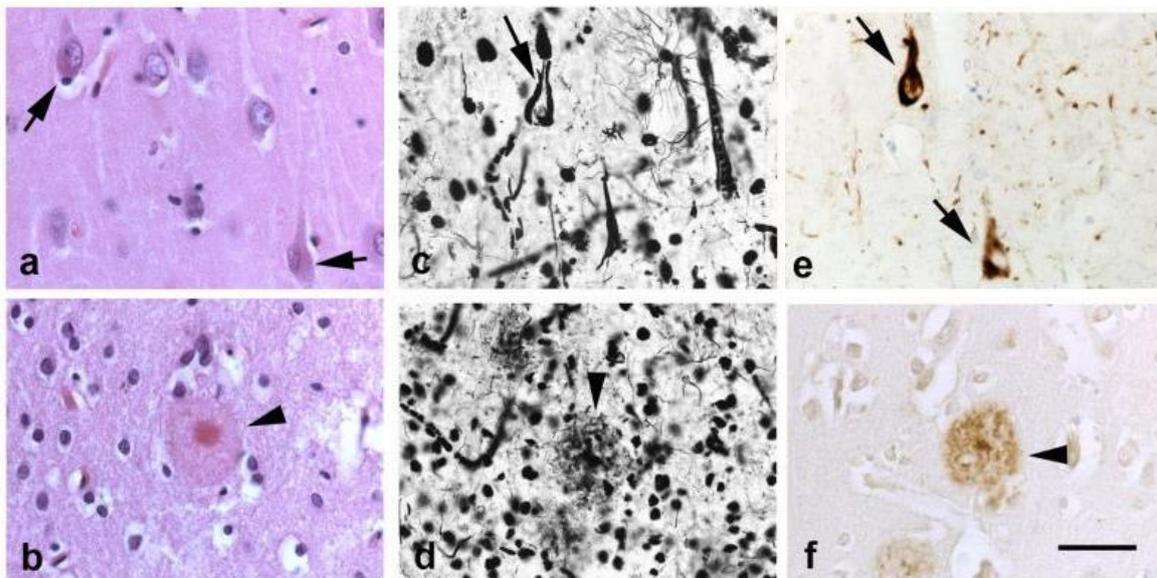


Figura 7.- Lesiones neuropatológicas típicas de la EA. Las muestras están teñidas con hematoxilina-eosina (a y b), tinciones argénticas (c y d) y técnicas de inmunohistoquímica anti-tau con el anticuerpo AT8 (e) y anti- $\beta$ -amiloide con el anticuerpo 4G8 (f). Pueden observarse ovillos neurofibrilares (flechas en imágenes a, c, e) y placas seniles (cabeza de flecha en b, d, f). Kövari, Hof & Bouras (2012).

### 1.3.3. La afectación del hipocampo en la EA

El hipocampo es una de las primeras estructuras en las que se encuentran los hallazgos neuropatológicos típicos de la EA. Braak y Braak propusieron en los años 90 un estadiaje de la enfermedad que correlaciona la extensión de los ovillos neurofibrilares con el deterioro cognitivo (*Figura 8*). Así, según este sistema se diferencian varios estadios [20,21]:

- Estadio I con afectación del córtex transentorrinal.
- Estadio II con afectación del córtex entorrinal.
- Estadio III con afectación de las estructuras del sistema límbico, principalmente del hipocampo (giro dentado, CA1, CA2, CA3, CA4).
- Estadio IV con mayor afectación de todo el hipocampo y extensión a amígdala y tálamo, conservándose aún la mayor parte del neocórtex
- Estadio V en áreas de asociación frontal, temporal y parietal.
- Estadio VI con extensión a la mayoría del córtex cerebral.

Estos estadios se relacionan con la clínica, de modo que los estadios I/II se corresponden con individuos clínicamente asintomáticos, con buenos resultados en los test neuropsiquiátricos; los estadios III/IV con las formas moderadas de EA, donde ya se observa deterioro cognitivo; y los estadios finales V/VI se corresponden con los individuos con deterioro cognitivo grave.

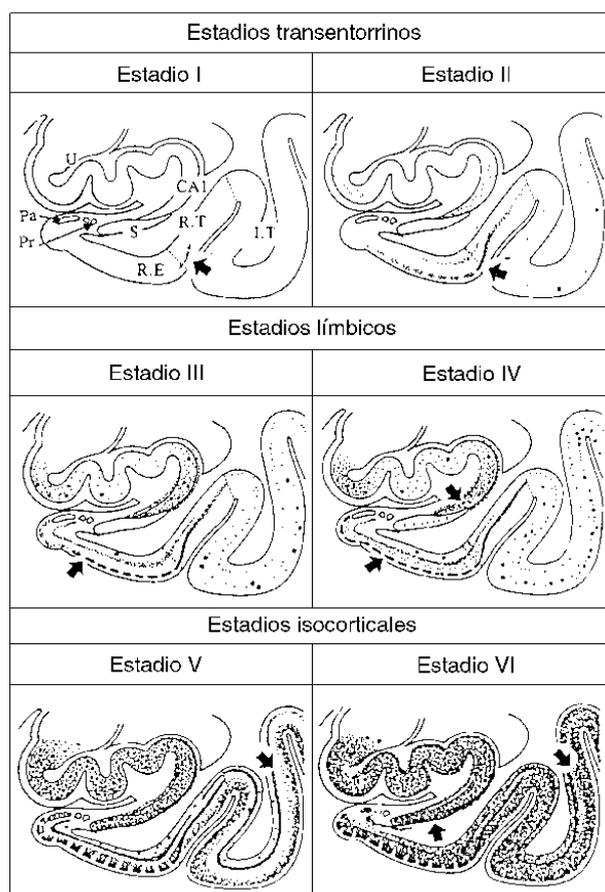


Figura 8.- Clasificación por estadios de la evolución de los ovillos neurofibrilares en la Enfermedad de Alzheimer. Braak and Braak (1995).

Ha sido ampliamente estudiado que la cantidad y, especialmente, la distribución de los ovillos neurofibrilares se correlaciona con el grado de afectación clínica en los pacientes con EA. Típicamente, lo primero que se pierde debido a la afectación de estructuras del lóbulo temporal medial, especialmente del hipocampo, es la memoria episódica, mostrada por una dificultad para incorporar nueva información y rápido olvido de esta, con relativa conservación de la memoria semántica, la cual está localizada en un área diferente. La alteración de la memoria puede ir acompañada o no de cambios conductuales y en el estado de ánimo, como depresión, ansiedad o apatía, por afectación del cíngulo anterior. Posteriormente, se afectan las áreas de asociación, dando como resultado el deterioro en otras áreas cognitivas, como el lenguaje (área de asociación temporoparietal); la disfunción ejecutiva (córtex prefrontal dorsolateral), praxias (asociación parieto-temporo-occipital) y alteración de la memoria semántica (córtex temporal anterior). Por último, sólo en las fases más avanzadas se alteran las áreas primarias motora, visual y sensitiva, lo que explicaría que estos dominios están respetados hasta estadios muy tardíos donde el deterioro cognitivo es global [17,20].

Al contrario que lo sucedido con los ovillos neurofibrilares, la cantidad y la disposición de las placas de  $\beta$ -amiloide no se corresponden con la severidad de la clínica, y la progresión de su acúmulo no es tan predecible. En el caso de las placas, hay una afectación mucho mayor de las áreas de asociación, respetando más la formación hipocampal y los ganglios basales. Braak y Braak propusieron tres estadios en la distribución topográfica de las placas de  $\beta$ -amiloide [20,21]:

- Estadio A con afectación de la porción basal de los lóbulos temporal, frontal y occipital
- Estadio B con afectación de todas las áreas de asociación y ligeramente de la formación hipocampal
- Estadio C con extensión a áreas primarias corticales, cerebelo y estructuras subcorticales.

De modo similar, Thal *et al.* propusieron cinco estadios, que son habitualmente resumidos en los siguientes tres: estadio 1 o isocortical, estadio 2 o límbico, y estadio 3 o subcortical [26] (figura 9). Sin embargo, se ha visto que en las áreas que se afectan tempranamente, la carga de  $\beta$ -amiloide alcanza su máximo en las primeras etapas de la enfermedad o incluso en una fase previa, y su extensión topográfica no tiene una relación relevante con la clínica [22].

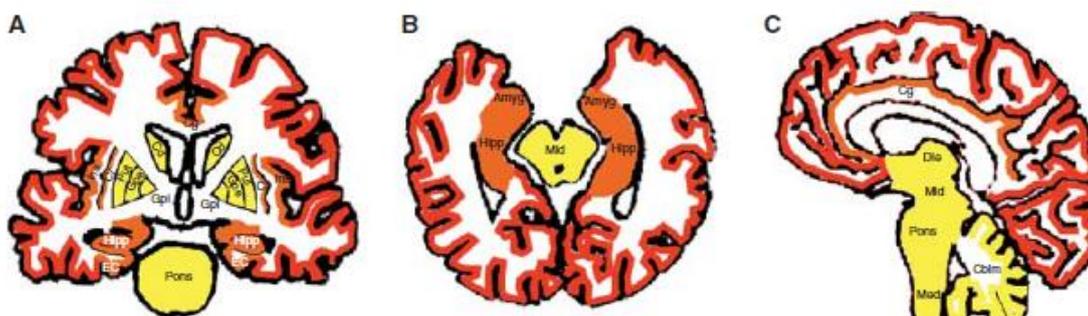


Figura 9.- Distribución de las placas de  $\beta$ -amiloide. Planos coronal (A), axial (B) y sagital (C) en los que se aprecian el estadio 1 o isocortical (rojo), estadio 2 o límbico (naranja) y estadio 3 o subcortical (amarillo). Thal *et al.* (2002).

## 1.4. TEORÍAS ETIOLÓGICAS

Desde la definición del primer caso de Alzheimer hasta hoy, con los consiguientes avances en todos los campos de la medicina, se han propuesto teorías diferentes sobre el origen de esta patología, aunque ninguna es totalmente aceptada, ya que es difícil establecer qué es causa y qué es consecuencia. Cualquier teoría que se proponga tiene que explicar, entre otras cosas, la heterogeneidad de la enfermedad, las similitudes y diferencias entre los casos esporádicos y los familiares, el papel concreto de las proteínas  $\beta$ -amiloide y tau, así como el mecanismo exacto a través del cual se expanden y la relación entre ambas. A continuación, se van a relatar las teorías que han sido más ampliamente estudiadas y cuentan con mayor evidencia científica.

### 1.4.1. La enfermedad como consecuencia del envejecimiento

Sin duda la edad es el principal factor asociado al desarrollo de EA y la incidencia y prevalencia aumentan drásticamente a partir de la sexta década de la vida. Además, se ha observado que en los cerebros de los ancianos sanos pueden observarse los mismos cambios en los estudios anatomopatológicos, si bien estos cambios son menos intensos y en diferentes localizaciones, de modo que en el envejecimiento fisiológico se afecta el lóbulo temporal medial, pero el hipocampo y las áreas de asociación, que típicamente se afectan en la patología, están bastante respetadas [23,24].

Con la edad se observa una disminución en el volumen y peso cerebral, así como pérdida de neuronas y disfunción de sinapsis, aunque con una menor intensidad. En cuanto al depósito de  $\beta$ -amiloide en placas, también es un hallazgo que puede encontrarse en la gran mayoría de individuos sanos a partir de los 60 años, especialmente a nivel del córtex temporal, aunque no suele afectar a los sectores CA del hipocampo ni al giro dentado, zonas clave en la EA. En lo que refiere a los ovillos neurofibrilares, como ya se ha comentado previamente, parece haber un continuo entre los individuos cognitivamente normales que apenas tienen estos depósitos intracelulares, aquellos con deterioro cognitivo leve, y aquellos que presentan clínicamente la enfermedad, aunque si los ovillos son resultado del envejecimiento normal o sólo patológico es un asunto controvertido y diferentes estudios arrojan datos contradictorios. También se aprecian con la edad procesos de desmielinización y pérdida de neuronas en el *locus caeruleus* (LC) que en condiciones normales aporta noradrenalina al córtex cerebral estimulando a las células de la microglía para la supresión en la producción de  $\beta$ -amiloide, lo que sugiere una implicación del LC en una disrupción de la barrera hematoencefálica y con ello la participación de fenómenos vasculares en la patogenia de la enfermedad [23].

En resumen, el límite entre los cambios producidos con el envejecimiento fisiológico y la patología no es fácil de establecer, y las diferencias encontradas parecen ser un asunto más cuantitativo que cualitativo. La enfermedad se desarrolla muy lentamente en el tiempo, durante décadas incluso, por lo que se debate si la enfermedad es sólo la consecuencia final del envejecimiento y con el tiempo suficiente, todos acabaríamos desarrollándola, aunque hoy en día se tiende más a pensar que la edad es sólo un factor más dentro de un origen multifactorial [4].

### 1.4.2. Degeneración de vías fisiológicas

En relación con la anterior teoría, pero con ciertas diferencias, algunos autores entienden la enfermedad como la consecuencia de la degeneración de circuitos cerebrales previamente normo funcionantes. En este grupo se incluye la hipótesis colinérgica, que fue una de las primeras teorías propuestas, basándose en que se descubrió que existe una disminución en la cantidad total de los niveles de acetilcolina en los cerebros de pacientes con Alzheimer, especialmente en los casos de aparición esporádica y tardía, así como una disminución de acetilcolintransferasa y acetilcolinesterasa, que son las enzimas implicadas en su formación, transporte y degradación. Además, también se describió una pérdida de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert, así como en las proyecciones corticales desde este. A pesar del gran impacto de esta teoría, hoy en día se tiende a encajar el déficit colinérgico dentro de una disfunción más global de la neurotransmisión, donde también es habitual encontrar déficit de otros mediadores como el glutamato o la serotonina [23,25].

En cuanto al modo de propagación de la enfermedad, fue propuesto que podía tratarse de un “síndrome de desconexión” en el cuál había una disfunción de las vías anatómicas que conectan unas áreas cerebrales con otras, y que éste comenzaría en el hipotálamo y estructuras cercanas hasta llegar al córtex. Más recientemente, se ha propuesto un mecanismo de transmisión “cell-to-cell” de modo que la enfermedad sería capaz de expandirse desde una neurona enferma a la adyacente sana, mediante fenómenos de exocitosis y endocitosis de productos tóxicos (tau,  $\beta$ -amiloide,  $\alpha$ -sinucleína, etc) que se acumularían en su interior. Esta última teoría estaría apoyada, sobre todo, por el patrón de distribución de los ovillos neurofibrilares [23].

### 1.4.3. Teoría de la cascada mitocondrial

La hipótesis de la cascada mitocondrial asume que hay una serie de mecanismos comunes entre el envejecimiento normal y la EA, basándose en que la disfunción mitocondrial no es sólo a nivel cerebral, sino que se trata de un fenómeno sistémico que puede observarse en otros tejidos, por lo que no puede tratarse sólo de una consecuencia del proceso de neurodegeneración [24].

Esta teoría postula que factores genéticos (diferentes de los implicados en los casos de EA de inicio temprano con herencia autosómico dominante) determinan la duración de las mitocondrias, de modo que aquellas predispuestas a durar más, mantienen un correcto funcionamiento durante un tiempo más prolongado, lo que determina el éxito del envejecimiento normal. Con el tiempo, va acumulándose cada vez una mayor disfunción a nivel mitocondrial y no puede mantenerse un buen equilibrio entre el metabolismo aerobio y el anaerobio, desencadenándose una serie de fenómenos que incluyen mecanismos de reentrada en el ciclo celular, hiperfosforilación de la proteína tau o acumulación de  $\beta$ -amiloide, el cual potencia aún más el metabolismo anaerobio, desarrollándose un bucle de retroalimentación positiva. La consecuencia de todo este proceso sería el fallo neuronal y los procesos neurodegenerativos [24].

A favor de esta teoría está el descubrimiento de que un evento temprano en la EA es la caída del gasto metabólico y la aparición de mitocondrias distorsionadas, así como la descripción del fallo de tres enzimas mitocondriales (complejo piruvato deshidrogenasa, alfa cetoglutarato deshidrogenasa y citocromo oxidasa). Además, parece haber una asociación entre la herencia materna mitocondrial y algunos casos de EA familiar, con ciertos haplotipos de mayor riesgo [23].

#### 1.4.4. Hipótesis de la cascada amiloide

Esta teoría surgió tras comprobarse que el péptido  $\beta$ -amiloide era el principal componente de las placas seniles, y que mutaciones en los genes implicados en su procesamiento (APP, PSEN-1, PSEN-2) eran los responsables de las formas de inicio temprano de la enfermedad, así como que la sobreexpresión del gen APP en individuos con Síndrome de Down, que tienen una copia extra por la trisomía del cromosoma 21, conducía a los mismos hallazgos histopatológicos y a un deterioro cognitivo temprano. A partir de estos hallazgos, se propuso esta hipótesis que postula que el factor clave e inicial de la fisiopatología de la enfermedad es la alteración del péptido amiloide y que los demás procesos son consecuencia de esto [24,26].

Este péptido surge del procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP), una proteína transmembrana muy abundante en SNC que también puede encontrarse en SNP en menor cantidad, y cuya función fisiológica parece estar implicada en el desarrollo neuronal normal y en procesos de aprendizaje y plasticidad sináptica [27].

Hay varias enzimas capaces de cortar APP en diferentes puntos cerca de su extremo C-terminal, dando como resultados péptidos de longitud variable. En condiciones normales APP es procesada a través de la vía fisiológica, en la que participan  $\alpha$ -secretasas (en las cuales se incluye la familia de metaloproteasas ADAM) que originan un péptido soluble N-terminal (sAPP $\alpha$ ), y otro C-terminal de 83 aminoácidos (C83), que posteriormente será escisionado de nuevo por las  $\gamma$ -secretasas (mediadas por PSEN-1 y PSEN-2). Por el contrario, en condiciones patológicas se estimula otra vía en la que participan  $\beta$ -secretasas (que consisten al menos en dos complejos: BACE1 y BACE2), las cuáles dan un péptido N-terminal más pequeño (sAPP $\beta$ ) y un C-terminal más grande, de 99 aminoácidos (C99). A través de esta vía, por la actuación posterior de las  $\gamma$ -secretasas se origina el péptido  $\beta$ -amiloide, de longitud variable, siendo los más habituales de 40 (A $\beta$ 40) o 42 (A $\beta$ 42) aminoácidos [29,42] (*figura 10*).

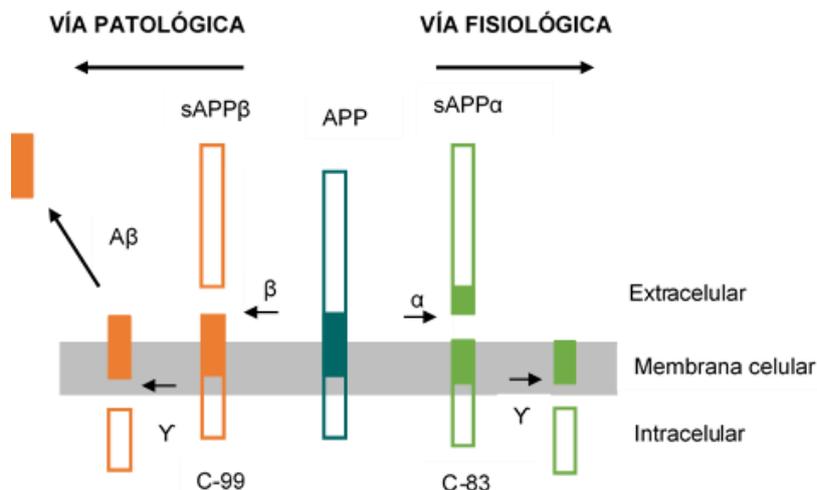


Figura 10.- Representación esquemática del procesamiento de APP a través de la vía fisiológica (derecha) mediante α-secretasas o patológica (izquierda) mediante β-secretasas. Sheng, Sebatine and Südhof (2013).

Este péptido, que es neurotóxico, se libera como monómeros y posteriormente va agregándose, formando dímeros, oligómeros y finalmente placas seniles difusas o densas. Hoy en día se considera que los oligómeros de β-amieloides son la forma más tóxica, ya que es capaz de interactuar con las células de la glía y con otras neuronas desencadenando fenómenos dañinos como inflamación y estrés oxidativo conduciendo al final a la muerte neuronal [24,30]. Actualmente se sabe que no sólo el aumento de producción influye en este proceso, sino que una disminución en la eliminación del péptido es importante, y que en esta fase juega un papel imprescindible la apolipoproteína E [29,30].

En resumen, lo que esta hipótesis propone es que mutaciones en los genes APP, PSEN-1 y PSEN-2 (en los casos genéticos) y un desbalance entre la producción y eliminación (en los casos esporádicos) conducen a un aumento de Aβ42 que por su naturaleza insoluble tiende a formar oligómeros y placas. Como consecuencia, se produce una disfunción en la sinapsis, activación de astrocitos y microglía (neuroinflamación), alteración de la homeostasis del calcio con daño oxidativo, hiperfosforilación de tau con formación de ovillos neurofibrilares y finalmente neurodegeneración y muerte neuronal [28,29].

A favor de esta hipótesis, que ha sido la más ampliamente estudiada, está la siguiente evidencia científica [26]:

- En todos los enfermos de Alzheimer se pueden encontrar depósitos de Aβ.
- Las mutaciones en los genes implicados en el procesamiento de APP originan formas genéticas de herencia autosómica dominante, que constituyen un modo más agresivo de presentación de la enfermedad.

- Los sujetos con Síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21 donde se encuentra el gen APP) presentan clínica y hallazgos en la histopatología similares.
- APOE 4 está implicada en una disminución de la eliminación del  $\beta$ -amiloide y su expresión da lugar a un marcado incremento del riesgo de padecer EA esporádica.
- En estudios con ratones transgénicos se ha observado que la inducción de A $\beta$ 42 induce hiperfosforilación de tau y la administración de anticuerpos contra él lo evita.
- La disfunción sináptica se ha observado que es menor cuanto más alejado de las zonas con placas seniles se encuentre.

Por el contrario, la hipótesis no resuelve todas las cuestiones que se plantean, ni explica el mecanismo exacto a través del cual desencadenaría los demás procesos. Los principales motivos en contra de esta teoría se basan en que explica mejor los casos de herencia autosómica dominante, pero estos representan una proporción mínima del total; y en que no hay una correlación entre la clínica y la cantidad y distribución de las placas seniles, así como en la diferente localización de placas y ovillos neurofibrilares [23,31].

#### 1.4.5. Hiperfosforilación de la proteína Tau y neuroinflamación

Se incluyen dentro de las taupatías aquellas enfermedades neurodegenerativas en las que puede encontrarse una agregación de la proteína tau. Se ha demostrado un aumento en la cantidad de proteína tau total y de tau fosforilada tanto en el cerebro como en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, el mecanismo a través del cual se desencadena la agregación de esta proteína formando los ovillos neurofibrilares y cuáles son sus consecuencias exactas no está aún del todo establecido [27].

La proteína tau se encuentra abundantemente en el sistema nervioso central y periférico, participando en la estabilización de los microtúbulos, que en las neuronas son imprescindibles para mantener su estructura, así como un correcto transporte axonal y el fenómeno de plasticidad sináptica. Además, en estudios más recientes se ha descubierto que posee también una función relevante a nivel nuclear, regulando la transcripción nucleica en condiciones fisiológicas y bajo estrés [33].

Se conocen seis posibles isoformas de tau, que difieren principalmente en su dominio N-terminal y en los dominios de unión a las tubulinas, y su función está regulada por una serie de modificaciones postraduccionales como glicosilación, glicosilación, acetilación, metilación, ubiquitinación o fosforilación [32,33,34]. Estos procesos son mediados por múltiples quinasas y fosfatasa, siendo la más ampliamente estudiada en este proceso GSK3 $\beta$  que se encarga del estado de fosforilación. Se considera que en condiciones patológicas como en la EA se produce una hiperfosforilación que conduce a su agregación intracelular formando ovillos neurofibrilares, originando la desestabilización de los microtúbulos y la disfunción del transporte axonal y conduciendo en último término a la muerte neuronal [30,33].

Esta teoría postula que la hiperfosforilación de la proteína tau es el evento inicial que desencadena la EA, lo cual podría explicar por qué se correlaciona su patrón de extensión con la clínica y por qué hay individuos con deterioro cognitivo en estadios muy tempranos que presentan ovillos neurofibrilares y no placas seniles. Sin embargo, al igual que ocurre con la hipótesis de la cascada amiloide, esta teoría no explica totalmente el resto de los hallazgos de la enfermedad [23,30].

Por otro lado, ha sido descrito que en la EA hay un proceso mantenido de neuroinflamación, a través de la activación de astrocitos y células de la microglía, que parece jugar un papel en el progreso de la enfermedad. Parece haber una relación entre tau y la respuesta inmune innata (*figura 11*), de modo que la proteína hiperfosforilada se secreta extracelularmente activando las células gliales, que secretan mediadores inflamatorios como TNF- $\alpha$  o IL-1 $\beta$ , modificando la actividad de algunas quinasas y promoviendo así una mayor fosforilación de tau. Además de perder sus funciones fisiológicas y ganar una función neurotóxica mediante la liberación de estos mediadores, se cree que los astrocitos y las células gliales activados favorecen directamente la propagación de tau a neuronas adyacentes sanas, creándose así un círculo vicioso. No sólo la inmunidad innata está implicada en la patogenia, sino que se ha descrito también la participación de la respuesta inmune adaptativa, principalmente tras observar infiltración de células T en vasos y parénquima cerebral de pacientes afectados de EA. A favor de esta teoría, se ha encontrado que algunos genes relacionados con receptores inmunes (TREM 2, CD33) están implicados en algunos casos de la enfermedad [32,33].

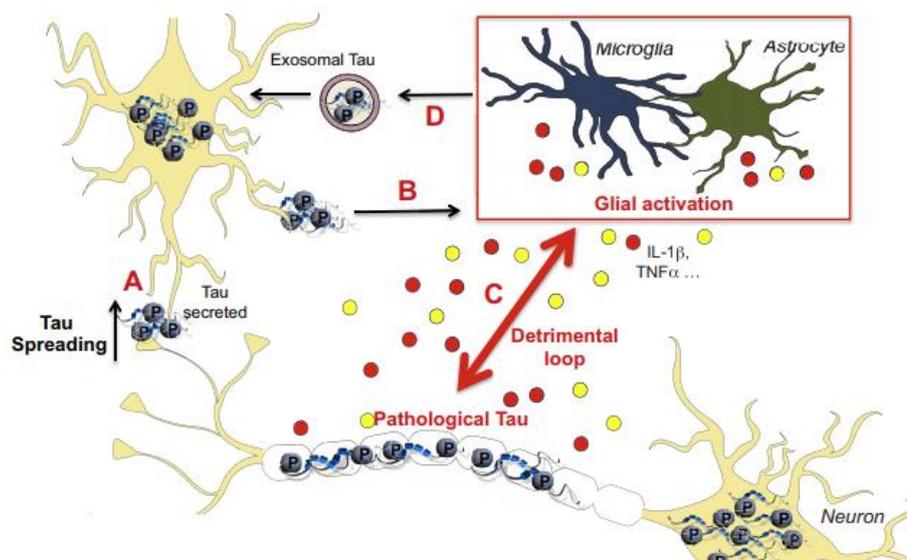


Figura 11.- Proceso de neuroinflamación en respuesta a la acumulación patológica de tau, creando un círculo de retroalimentación positiva. Laurent & Blum (2018).

### 1.4.6. APOE

El gen APOE, presente en el cromosoma 19, ha sido el factor genético más relacionado con la aparición de EA, estando implicado en más del 50% de los casos esporádicos. Se conocen tres posibles isoformas (APOE  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 y  $\epsilon$ 4), que difieren en el cambio de un solo aminoácido, lo que les confiere diferente capacidad de unión a receptores y con ello diferentes propiedades. Algunas de sus principales funciones incluyen el reciclaje y redistribución de lípidos, la remodelación de neuritas ( $\epsilon$ 3 favorece su desarrollo mientras que  $\epsilon$ 4 lo inhibe), la remielinización de axones, o la modificación de receptores de glutamato con su consiguiente implicación en fenómenos de plasticidad sináptica. Hay una función que solamente posee APOE  $\epsilon$ 4, gracias a un puente entre Arg-61 y Glu-255, que le permite la interacción con dominios N-terminal o C-terminal y que es responsable de la disfunción en el transporte axonal, de la inhibición del crecimiento de neuritas y de la disfunción mitocondrial y de los astrocitos que induce esta isoforma [27, 35].

La principal fuente de origen de APOE son los astrocitos, mientras que las neuronas lo producen en mucha menor cantidad, principalmente en situaciones de daño o estrés, y se cree que el origen del cual proviene APOE también determina su futura función [35]. Hoy en día se sabe que APOE  $\epsilon$ 4 disminuye la eliminación del péptido  $\beta$ -amiloide y favorece su depósito en placas, y que, a mayor cantidad de alelos de esta isoforma, mayor cantidad de placas pueden encontrarse a una menor edad de aparición [36].

Recientemente, se ha propuesto la hipótesis de que APOE  $\epsilon$ 4 no sólo tiene una función dependiente del  $\beta$ -amiloide, sino que bajo ciertas circunstancias que suponen una amenaza, como estrés o daño, se favorecería la expresión de APOE de origen neuronal y tras una serie de mecanismos proteolíticos ante los cuales la isoforma  $\epsilon$ 4 sería la más susceptible, se crearían fragmentos de este, que serían neurotóxicos por sí mismos. Estos fragmentos entrarían en las células originando la fosforilación de tau y la disfunción mitocondrial. Además, se cree que las interneuronas gabérgicas, especialmente a nivel del giro dentado, son las más susceptibles, y una disfunción a este nivel contribuiría a un fallo en los mecanismos de aprendizaje y memoria [35,36].

### 1.4.7. Otras teorías

A lo largo de los años se han propuesto otras muchas teorías, como que la enfermedad sea causada por factores ambientales (exposición a aluminio, malnutrición, traumatismo craneoencefálico, etc); que tenga una causa puramente genética; que tenga un origen infeccioso similar a enfermedades por priones; o que se deba a una disfunción primaria de la barrera hematoencefálica. Ante los innumerables avances científicos y estudios que apoyan las otras teorías, estas hipótesis parecen menos probables [23].

### 1.4.8. Nueva perspectiva. Teoría multifactorial.

Debido a que ninguna de las anteriores teorías explica totalmente la patogénesis de la enfermedad, se ha propuesto una nueva teoría según la cual es una interacción de diversos factores lo que origina de forma conjunta la patología.

Se ha descrito que en la EA no sólo se pierden neuronas, sino que se genera una actividad anormal de los circuitos cerebrales a diferentes niveles, lo que interfiere con los procesos normales de aprendizaje y formación de la memoria, así como otras funciones cognitivas. Ejemplo de esta actividad anormal es que una estimulación excesiva de algunos grupos neuronales produce un mecanismo de excitotoxicidad que conlleva finalmente fenómenos de neurodegeneración. Además, en estudios *in vivo* con ratones transgénicos e *in vitro* en cultivos celulares a los cuales se exponen a factores que se creen responsables de la enfermedad, se ha observado que la disfunción a nivel de la sinapsis y la degeneración de las dendritas son fenómenos muy tempranos [35].

Así, lo que propone esta hipótesis es que lo más probable es que la EA esté causada por la interacción de múltiples factores ( $A\beta$ , tau,  $\alpha$ -sinucleína, TDP-43, APOE, envejecimiento, fenómenos vasculares, comorbilidades, etc). La acumulación de  $\beta$ -amiloide, especialmente cuando forma oligómeros, produce una disfunción a nivel sináptica alterando los circuitos neuronales oportunos, además de promover la liberación de productos neurotóxicos desde las células gliales. Por su parte, APOE  $\epsilon$ 4 dificulta la eliminación del péptido y provoca disfunción a nivel mitocondrial [64], y la proteína tau forma inclusiones intracelulares en forma de ovillos neurofibrilares, que posteriormente pueden ser expulsados al espacio extracelular donde pueden invadir neuronas cercanas expandiendo así la patología. Finalmente, alteraciones vasculares provocan una mala eliminación de productos tóxicos, un déficit de nutrientes y una mayor inflamación de las células gliales, empeorando aún más la situación (figura 12). Es decir, según esta teoría, no sería un único factor el responsable de la EA, sino que todos jugarían un papel de forma conjunta [35].

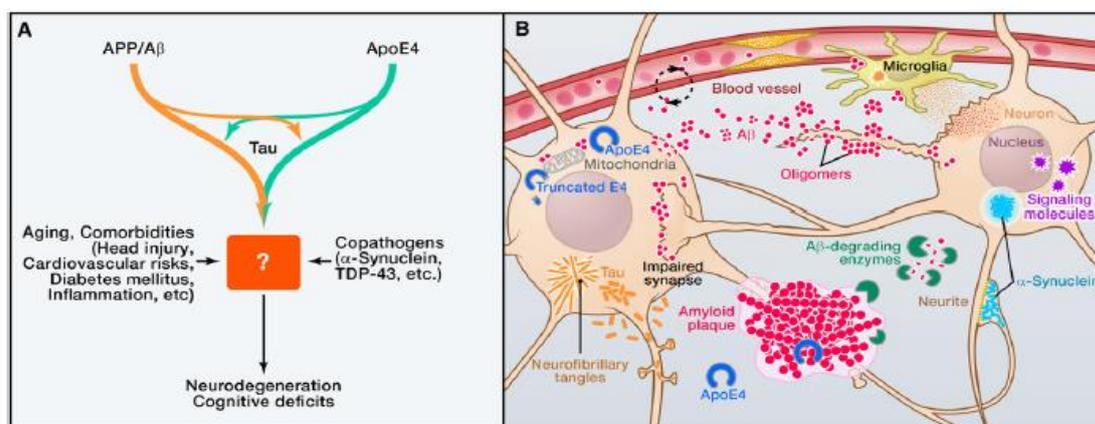


Figura 12.- Modelo multifactorial de origen de la enfermedad de Alzheimer. (A) Este modelo propone que es una interacción entre múltiples factores, incluyendo alteraciones en el procesamiento de APP, APOE  $\epsilon$ 4, tau,  $\alpha$ -sinucleína, comorbilidades y la edad. (B) Relación entre los diversos factores y su posible participación en la patogenia de la EA. Huang y Mucke (2012).

## 1. 5. PLASTICIDAD SINÁPTICA. CONCEPTO.

La sinapsis es el lugar específico de interacción en el que una neurona aferente transmite una señal química o eléctrica a otra neurona o célula diana eferente. Durante el proceso de maduración se establecen una serie de circuitos neuronales, que posteriormente pueden ser modificados en respuesta a diferentes estímulos tanto intrínsecos como ambientales [1].

La plasticidad sináptica es un proceso que engloba los cambios en las sinapsis establecidas a lo largo del tiempo, a través de los cuales se refuerzan o se debilitan las conexiones existentes, por lo que es considerada la base del aprendizaje y la formación de la memoria [15,37]. Hay múltiples mecanismos descritos que pueden estar implicados este fenómeno, tanto a nivel presináptico, modificándose la cantidad de neurotransmisor que se libera; como a nivel postsináptico, mediante una regulación de los receptores o de la recaptación [37,38].

El concepto fue introducido por primera vez por Santiago Ramón y Cajal, en 1984, cuando desarrolló su “doctrina neuronal”. En ella describió que el número total de neuronas no variaba mucho a lo largo de la vida, por lo que parecía improbable que la creación de nuevos recuerdos estuviese en relación con la formación de nuevas sinapsis, sino que esto podría deberse a cambios en las sinapsis ya establecidas. Casi 70 años después, Hebb amplió este concepto proponiendo que una estimulación simultánea de gran intensidad sería la responsable de la potenciación de ciertas sinapsis, mientras que la falta de estímulo con el tiempo derivaría en el debilitamiento de otras, fenómeno a través del cual explicaba el aprendizaje y la modificación de la memoria [13].

Según este modelo, se podrían diferenciar tres fenómenos: potenciación a corto y largo plazo (ETP y LTP, respectivamente), y depresión a largo plazo (LTD) [1,15,37]:

- La potenciación a largo plazo surge ante a un estímulo de gran intensidad y simultáneo en la neurona pre y postsináptica, durante un periodo prolongado de tiempo. Como respuesta, se refuerza la conexión neuronal al aumentarse la densidad de las sinapsis, lo que se consigue añadiendo nuevas unidades de AMPA y NMDA o mediante la fosforilación de las ya existentes [39].
- En el fenómeno de potenciación a corto plazo, el estímulo es el mismo, pero al ocurrir de forma temprana no está implicada la síntesis de nuevas proteínas [39].
- La depresión a largo plazo surge cuando hay un estímulo de baja intensidad o éste es no sincrónico, produciéndose el efecto opuesto a los mencionados anteriormente, mediante el cual se debilita la sinapsis, impidiendo la formación de la memoria [37].

## 2. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

Los objetivos de este trabajo se han fundamentado en primer lugar, en tener una visión espaciotemporal de la enfermedad a través de los datos epidemiológicos- a cuánta gente afecta, cuál es el perfil de la población que la sufre (por edad, sexo, factores de riesgo) y la implicación de la genética en su desarrollo. Por otro lado, hacer un breve resumen de su tendencia a lo largo del tiempo tanto en prevalencia/incidencia como los cambios en su diagnóstico, incluyendo el nuevo concepto de deterioro cognitivo leve (DCL).

Posteriormente, describir las estructuras anatómicas más implicadas en la formación de la memoria y otras tareas que se ven afectadas durante el desarrollo de la enfermedad. A partir de estas estructuras, definir los hallazgos típicos que definen la EA a nivel histopatológico (ovillos neurofibrilares, placas de  $\beta$ -amiloide, angiopatía amiloide, astrocitosis y gliosis, pérdida neuronal y disfunción sináptica).

A continuación, centrarnos en las teorías etiológicas con mayor evidencia científica, como la cascada amiloide, la teoría de la hiperfosforilación de tau y neuroinflamación, la cascada mitocondrial, o una nueva visión que propone un origen multifactorial. En cada caso se expone la evidencia a favor de cada hipótesis, así como aquellos aspectos que no son capaces de explicar, por los cuáles las teorías clásicas están poniéndose en duda recientemente.

Por último, partiendo de la fisiología de la sinapsis en condiciones normales, así como del concepto de plasticidad sináptica y su implicación en la creación de la memoria y las modificaciones de esta con el tiempo, se describirán los cambios más relevantes que pueden verse en la enfermedad a nivel sináptico.

Para cumplir estos objetivos se ha llevado a cabo una revisión de la información disponible encontrada a través de las bases de datos Pubmed, PMC, Science direct y Uptodate. Para ello se emplearon las palabras clave: *alzheimer disease*, *synaptic plasticity*,  *$\beta$ -amyloid* y *tau*. Se emplearon como filtros “*full text*”, “*review*”, “*10 years*”, que posteriormente se acotó a “*5 years*”. Se hizo una selección de los artículos publicados en revistas con mayor índice de impacto y con mayor relación con el tema que trata el trabajo, con lo que se seleccionaron en un primer momento 98 artículos, y tras una primera lectura finalmente fueron empleados en la revisión los 64 artículos citados en el apartado de la bibliografía. Por otro lado, tuvo especial relevancia el libro *Synaptic plasticity: dynamics, development and disease* (Kreutz y Sala).

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA DISFUNCIÓN DE LA SINAPSIS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Recientemente se está produciendo un cambio en el modo de afrontar y estudiar la enfermedad, pasándose de un estudio centrado en estadios francos de neurodegeneración y de sus hallazgos en estudios anatomopatológicos, a un estudio centrado en los posibles eventos tempranos que ocurrirían antes de la aparición de la clínica, especialmente a nivel sináptico. Además, también ha habido un cambio de pensamiento en cuanto a cuáles son las funciones fisiológicas del péptido  $\beta$ -amiloide, y cuáles son las formas con un mayor potencial de neurotoxicidad, lo que podría suponer un avance de cara a posibles nuevos tratamientos dirigidos [42,43].

La pérdida de la sinapsis vista a través de técnicas de microscopía o de inmunohistoquímica con marcadores de función pre- y postsináptica, ha recibido en años recientes una creciente atención, hasta el punto en que hoy en día ya se considera el hallazgo patológico más específico de la EA y con mayor correlación con el déficit cognitivo. A pesar de ello, su estudio está todavía restringido al área de investigación y no se incluye en los criterios diagnósticos clínicos ni en la autopsia [4].

Un problema notable es la dificultad para cuantificar el  $\beta$ -amiloide en su forma soluble (oligómeros), por lo que la principal información de la que se dispone es a través de métodos indirectos, como estudios con ratones transgénicos o cultivos de células del hipocampo. Recientemente se ha introducido el estudio *in vivo* a través de técnicas de imagen como el PET, empleando como el marcador fluorescente PiB (Pittsburgh compound B, derivado de la tioflavina T), capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y unirse a los agregados de  $\beta$ -amiloide (pero no a las placas difusas ni a los oligómeros). Esto supone un método no invasivo que permite ver los depósitos de este péptido en vivo, pero tiene importantes limitaciones, ya puede dar falsos negativos con relativa frecuencia y por ello, no se usa en la clínica aún [4].

A continuación se resumen las principales observaciones y teorías sobre la relación entre la plasticidad sináptica y la EA. Se han propuesto múltiples teorías sobre cuál es el origen de la disrupción de la sinapsis - fundamentalmente la de tipo glutamatérgico por ser la de mayor relación con la plasticidad sináptica-, entre ellas se encuentran la toxicidad del péptido  $\beta$ -amiloide y de la proteína tau, un déficit en el transporte axonal o el estrés oxidativo. Todos estos estudios parten de la hipótesis común de la modificación de las propiedades y funciones de la membrana neuronal (su permeabilidad, integridad, homeostasis del calcio, etc), aspectos clave que se ven alterados en gran medida en la enfermedad del Alzheimer [43,44].

### 3.1. El sistema glutamatérgico en la EA

Es conocido que la patogenia de la EA está muy relacionada con una disfunción a nivel de la sinapsis mediada por glutamato, observándose una gran afectación de esta en aquellas áreas donde se encuentran los hallazgos anatomopatológicos típicos de la enfermedad, como el hipocampo o el córtex frontal, temporal y parietal [39,40,41]. Por otro lado, en estudios recientes sobre extensiones de tejido cerebral *postmortem* en pacientes con enfermedad de Alzheimer, se ha visto una mayor correlación entre el nivel de deterioro cognitivo y la disminución de la densidad presináptica de glutamato, que con la densidad encontrada en estudios neuropatológicos de ovillos neurofibrilares y placas de  $\beta$ -amiloide [39]. Otro aspecto que refuerza la teoría de la gran implicación del glutamato en esta patología es el empleo en la clínica de la memantina, un antagonista del receptor NMDA que, si bien no es un tratamiento curativo, ha demostrado enlentecer la evolución de la enfermedad [40,41]. Con todo esto, cada vez es más evidente que la disfunción de la sinapsis glutamatérgica podría ser un evento temprano en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer [44].

El glutamato es el neurotransmisor más abundante en el sistema nervioso central, y supone el principal estímulo excitatorio, por lo que tiene un papel esencial en gran variedad de procesos como el crecimiento y diferenciación neuronal, o la formación y modificación de la memoria. Se ha descrito la enorme implicación de este neurotransmisor en el fenómeno de plasticidad sináptica, mediante los cambios en los receptores NMDA y AMPA que conllevan cambios en la concentración intracelular postsináptica de calcio [39,40].

A nivel presináptico, el glutamato es almacenado y transportado en vesículas (VGLUT1 y VGLUT2). En respuesta a un estímulo eléctrico, cuando la membrana presináptica se despolariza, el neurotransmisor es liberado a la hendidura sináptica, donde puede seguir dos caminos: unirse a receptores de la membrana postsináptica o ser recaptado por las células gliales [39].

Los astrocitos expresan gran cantidad de transportadores para el glutamato (EAAT1 y EAAT2) y recogen la mayoría del neurotransmisor presente en la hendidura. Dentro de estas células el glutamato es transformado en glutamina gracias a la presencia de la enzima glutamina sintetasa. De este modo, la glutamina es transportada de vuelta a la neurona presináptica, donde la glutaminasa la convierte de nuevo en glutamato, que puede ser almacenado en las vesículas, manteniendo así niveles estables del neurotransmisor en el terminal presináptico [39].

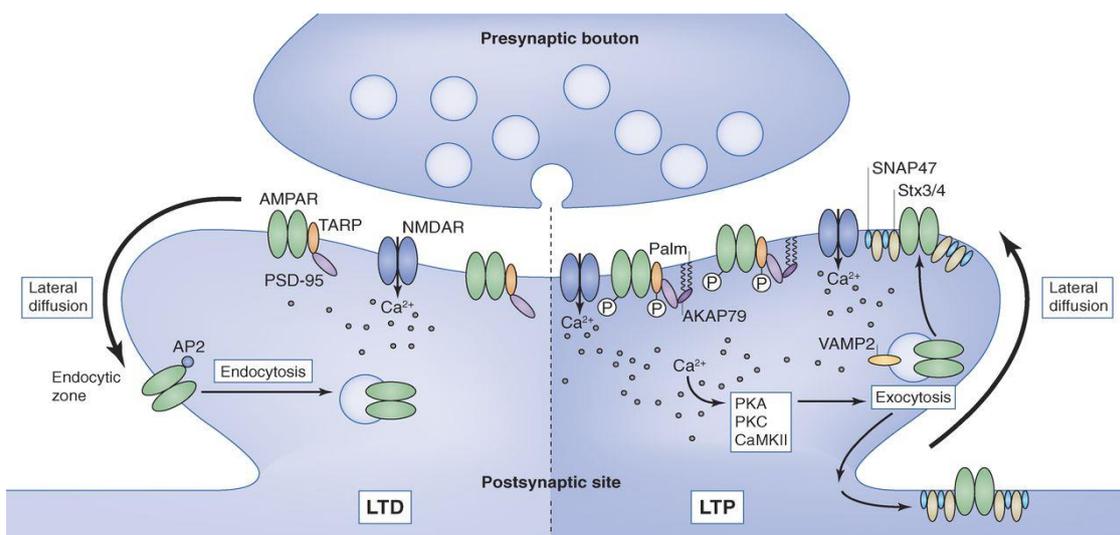
Cuando el neurotransmisor no es captado por los astrocitos, puede unirse a los receptores localizados en la membrana de la neurona postsináptica. Se diferencian dos familias de receptores glutamatérgicos: inotrópicos (iGluR) y metabotrópicos (mGluR).

Los receptores inotrópicos son clasificados a su vez en varios grupos, en función de la molécula capaz de activarlos, y de la permeabilidad que presentan a los diferentes cationes. Así, encontramos los receptores N-metil-D-

aspartato (NMDA) que permiten el paso de  $\text{Ca}^{2+}$ ; y los de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y kainato (KA) que permiten el paso de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  [39].

Los receptores inotrópicos se encuentran en su gran mayoría situados en la membrana postsináptica y actúan de modo que al unirse el neurotransmisor se produce un cambio en el potencial de membrana y esta se despolariza, lo que lleva a una apertura del canal y el consiguiente paso de los iones pertinentes a través de este.

Los receptores AMPA y KA se abren rápidamente ante la presencia de glutamato en la hendidura sináptica y permiten el paso de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , mientras que los NMDA actúan de diferente modo (*figura 13*). En condiciones normales, con un potencial de membrana de reposo, el canal se encuentra bloqueado por un ión  $\text{Mg}^{2+}$ , que se retira temporalmente cuando la membrana se despolariza lo suficiente gracias a la previa apertura de canales AMPA que permiten la entrada de iones  $\text{Na}^+$  y con ello la consiguiente entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  al interior de la célula, lo que conlleva la activación de una cascada de segundos mensajeros que tienen como consecuencia última la transcripción proteica anteriormente mencionada en el proceso de LTP [37,40].



*Figura 13.- Mecanismos implicados en la plasticidad sináptica a nivel de la sinapsis mediada por glutamato. Los receptores AMPA se abren rápidamente en respuesta a la despolarización, pero para que ocurra el fenómeno de LTP es necesario que se abran también los receptores NMDA que permiten el paso de calcio al interior de la neurona, activando quinasas que fosforilan las unidades de los receptores ya presentes en la membrana y promueven la exocitosis de nuevas unidades. En el fenómeno de LTD, se produce el efecto opuesto, predominando la endocitosis de receptores y la inactivación de quinasas. Goda & Vitueira (2013).*

En cuanto a los receptores metabotrópicos, se diferencian tres grupos según su estructura y función: grupo 1 (mGluR 1 y 5) que actúan activando la fosfolipasa C a través de su unión a Gq/G11; grupo 2 (mGluR 2 y 3) y grupo 3 (mGluR 4, 6, 7, 8) que inhiben el adenilato ciclasa y se encuentran acopladas a G/Go [39].

Estos receptores no tienen función de canales iónicos -aunque pueden actuar de modo indirecto sobre estos- sino que se encuentran acoplados a proteínas G y, a través de ellas, a segundos mensajeros en el interior de la célula, con lo que pueden modificar diferentes funciones. Además, están ampliamente distribuidos tanto en los terminales presinápticos y postsinápticos de las neuronas, como en las células de la glía. Dentro de esta familia también se observan diferencias, ya que mGluR 1,3,5 y 7 tienen gran variedad de localizaciones, mientras que mGluR 2,4 y 8 están situados en lugares muy específicos, y mGluR 6 se encuentra únicamente en la retina, fuera del sistema nervioso central [37,39].

### 3.2. Alteraciones a nivel de la sinapsis mediada por glutamato

La afectación de la sinapsis se ha descrito fundamentalmente en aquellas de tipo excitatorio, concretamente en la sinapsis mediada por glutamato, en la que se han objetivado los siguientes cambios a nivel de sus componentes [39,40]:

- Disminución de los niveles de VGLUT-1 y VGLUT-2 (con un descenso mucho más marcado de los primeros) en el córtex prefrontal.
- Disminución de los niveles de EAAT-1 y EAAT-2 a nivel de la corteza y del hipotálamo.
- Disminución de la glutamina sintetasa, lo que evita el transporte del glutamato de vuelta a la vesícula presináptica acumulándose en mayor medida en los astrocitos.
- Las alteraciones a nivel de los receptores son más controvertidas. Algunos estudios señalan un aumento de NMDA en el MCI y otros una disminución en áreas afectadas como CA1 y CA3 del hipocampo. Hay un aumento de AMPA en estadios tempranos y un descenso en estadios finales, con un descenso global de receptores de kainato.

Todos estos cambios conducen finalmente a un aumento del glutamato a nivel de la hendidura sináptica, con la consiguiente hiperactivación de receptores NMDA, que favorecen los mecanismos de excitotoxicidad que conducen a la muerte neuronal [39].

Sin embargo, conviene puntualizar que la sinapsis glutamatérgica no es la única implicada en el fenómeno de plasticidad sináptica, también los receptores NMDA están relacionados con mecanismos de excitotoxicidad y con la regulación del calcio intracelular, que han sido relacionados con la fisiopatología de esta enfermedad [41]. Por otro lado, el envejecimiento en sí mismo produce una pérdida progresiva de función del sistema colinérgico debida a una degeneración de las espinas dendríticas y axones neuronales, que conllevan una pérdida gradual de la memoria fisiológica con la edad. En las patologías neurodegenerativas que cursan con demencia, como en estadios tardíos de la EA se ha descrito una pérdida importante de neuronas colinérgicas en la corteza cerebral. Por el contrario, en el deterioro cognitivo leve y estadios tempranos de la EA se ha documentado un incremento de estas sinapsis, al igual que de las mediadas por glutamato, lo que sugiere que en un principio hay un incremento compensador de estas y recalca la importancia de una intervención temprana [25,39].

### 3.3. Neurotoxicidad del péptido $\beta$ -amiloide

Es importante destacar que el procesamiento del APP puede verse influenciado y modificado por multitud de factores, como algunos neurotransmisores (el glutamato, la acetilcolina o la serotonina), los estrógenos o algunos factores de crecimiento. Se sabe que la activación de receptores de glutamato (tanto metabotrópicos como inotrópicos) regula la vía a través de la cual se procesa el APP, favoreciendo o inhibiendo la formación de  $\beta$ -amiloide. Tratamientos cortos con agonistas de los receptores NMDA/mGluR1 favorecen la vía no amiloidogénica, incrementando el transporte y activación de las  $\alpha$ -secretasas a nivel de la membrana celular. Por el contrario, tratamientos prolongados favorecen la vía amiloidogénica (como sucede en la EA donde hay una hiperactivación de estos receptores), a través de mecanismos mediados por calcio, de forma que un incremento en la concentración de calcio favorece la fusión de vesículas con la membrana, con lo que se introduce APP que es retirado de la zona donde actúan las  $\alpha$ -secretasas hacia endosomas, donde actúan preferentemente las  $\beta$ -secretasas, generándose  $\beta$ -amiloide que posteriormente se agregará [39].

También se ha descrito tanto en modelos animales como en cultivos *in vitro* de células del hipocampo, que el nivel cognitivo tiene una relación directa con el acúmulo del péptido, de modo que, a mayor actividad neuronal, mayor producción de  $\beta$ -amiloide y mayor acumulación de este formando placas en estudios *postmortem*. A su vez, el  $\beta$ -amiloide es capaz de deprimir esta actividad neuronal a través de la interacción con receptores glutamatérgicos, creando un bucle de retroalimentación negativa que en condiciones normales sería protector contra el fenómeno de excitotoxicidad, pero que en exceso conduce a un deterioro cognitivo [18,45].

Concentraciones mínimas de  $\beta$ -amiloide han demostrado tener un papel fisiológico en el control de la sinapsis y favoreciendo la viabilidad celular, mientras que concentraciones mayores se sabe que tienen como consecuencia una alteración de los fenómenos de plasticidad sináptica, con una inhibición del fenómeno de LTP y un aumento del LTD, lo cuál ha sido demostrado en diversos estudios en los últimos años [39, 40, 46,47].

En primer lugar, se observó que inyecciones en los ventrículos cerebrales de A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42 producen una disminución en la estimulación de alta frecuencia (es decir, un descenso del LTP) en el área CA1 del hipocampo. Esto se confirmó posteriormente en otros estudios con ratones transgénicos que expresan APP humano mutado, en los cuales se observó que el deterioro cognitivo era previo a la formación de placas, con lo que se supone que son las formas solubles del péptido formando oligómeros las más tóxicas para la sinapsis, y no aquellas que se agregan en placas extracelulares como se pensaba clásicamente [46,47]. Posteriormente, se comprobó que al inyectarles un inhibidor de  $\gamma$ -secretasas (para disminuir los niveles de  $\beta$ -amiloide), se recuperaba el fenómeno de LTP. Por otro lado, en estudios con cultivos de células del hipocampo se observó que además de las alteraciones sobre el fenómeno de LTP, también se apreciaban cambios en la densidad y morfología de las espinas dendríticas (especialmente a nivel del giro dentado), y que estos efectos podían inhibirse con un anticuerpo específico contra el péptido  $\beta$ -

amiloide [55,56]. Con todos estos datos se comprobó que, como se pensaba previamente, el  $\beta$ -amiloide es capaz de afectar gravemente el fenómeno de plasticidad sináptica, lo que origina el deterioro cognitivo típico de la clínica de la EA [39,40,48].

En cuanto a los mecanismos a través de los cuáles  $A\beta$  ejerce su efecto tóxico, se han descrito múltiples moléculas a las cuáles podría unirse. En este sentido, se ha descrito en diversos estudios una unión directa con subunidades de receptores NMDA, mGluR-5, receptores colinérgicos muscarínicos, tirosín quinasa (Ephb2) y el complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I (MHC-I), entre otros. Además, por la naturaleza “pegajosa” del  $A\beta$  soluble, se cree que podría unirse también de forma no específica a otras estructuras, como por ejemplo la membrana neuronal, formando un poro que alteraría la homeostasis iónica [49,54]. También se ha descrito que el péptido  $\beta$ -amiloide cuando es secretado extracelularmente, puede ser internalizado por neuronas cercanas directamente mediante fenómenos de endocitosis. Una vez ha establecido una “conexión” con las neuronas, ya sea a través de uniones específicas o inespecíficas, o mediante su introducción directa, se cree que produciría la activación de cascadas de segundos mensajeros que tendrían como consecuencia final la disrupción de la sinapsis y su colapso. En este proceso se han descrito ciertas moléculas intermedias que parecen tener un papel importante, como Cdk5, Gsk3 $\beta$  o la quinasa Fyn, todas ellas implicadas en la modulación de la fosforilación de tau. Así, parece tratarse de un proceso complejo de desorganización y fallo a varios niveles, que puede ser inducido a través de diferentes vías, pero que conlleva invariablemente al deterioro cognitivo gradual [18,43,49].

### 3.4. ¿Intracelular o extracelular?

Una cuestión que ha generado mucha controversia en los últimos años es qué forma de  $\beta$ -amiloide es más tóxica y si pudiera localizarse intracelularmente. Clásicamente se pensaba que eran las placas extracelulares de  $\beta$ -amiloide las causantes de la patología, pero posteriormente se descubrió que es la forma soluble la más dañina, y que al igual que en el caso de tau, hay  $A\beta_{42}$  en el interior de las células. Hace ya dos décadas se describió este hallazgo por primera vez gracias a estudios con anticuerpos dirigidos contra  $A\beta$ /APP, y posteriormente se comprobó en experimentos con ratones transgénicos con mutaciones en los genes de APP/PSEN-1/tau [50,51]. No estaba claro si estos resultados eran extrapolables a la enfermedad en humanos, pero esto se confirmó también en dos estudios posteriores: el primero de ellos describió la presencia de  $A\beta_{42}$  en neuronas no piramidales localizadas en la cercanía de placas seniles en estudios *postmortem* de cerebros de pacientes con la enfermedad; y el segundo comparó la presencia de  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$  en pacientes control, con Síndrome de Down, con deterioro cognitivo leve (MCI) y en diferentes estadios de EA, comprobándose que  $A\beta_{42}$  se encuentra dentro de las neuronas en estadios previos a la aparición de placas (incluso meses o años antes). Posteriormente, se llevaron a cabo estudios con microscopía electrónica encaminados a definir en qué estructuras del interior neuronal se localizaba  $A\beta_{42}$ ; así como estudios bioquímicos

mediante ELISA y Western Blot con la misma finalidad, concluyéndose en todos ellos que la mayor acumulación se da en endosomas de zonas distales de los axones y dendritas neuronales [50,51,53].

Hoy en día parece claro que sí existe  $\beta$ -amiloide en el interior de las neuronas, no sólo extracelularmente, pero no está claro aún si este hallazgo está relacionado con la patogenia de la enfermedad, ya que se ha observado sólo en estadios muy precoces y tiende a minimizarse cuando la patología avanza clínicamente y la carga de placas seniles es mayor. A pesar de todo, es un tema que sería conveniente estudiar en profundidad, de cara a su posible uso en intervención temprana [52,56].

### 3.5. Neurotoxicidad de la proteína tau

En recientes estudios se ha descrito que, al igual que ocurre con el  $\beta$ -amiloide, no son los agregados de tau en ovillos las formas más tóxicas, sino que las formas solubles de la proteína tendrían un papel neurotóxico más relevante [57]. Por otro lado, también se ha observado que el rol de tau no sólo tiene que ver con la estabilización de los microtúbulos en el axón como se pensaba previamente, sino que se encuentra también localizada en el núcleo, en las dendritas, y en componentes tanto pre- como postsinápticos, estando implicada en la regulación de la función sináptica. Se han descrito las siguientes funciones en relación con esto [18,58,59]:

- Regulación del transporte mitocondrial, a través del cual se modula a nivel presináptico la liberación de vesículas a la hendidura.
- Regulación de la transcripción nucleica a nivel nuclear.
- Modulación de receptores tanto colinérgicos (muscarínicos), como glutamatérgicos (NMDA y AMPA) una vez liberado en el espacio extracelular.

En condiciones normales, en neuronas sanas, tau predomina en una localización axonal encargándose de la estabilización del citoesqueleto y de la regulación de receptores postsinápticos (mediado fundamentalmente por su interacción con la quinasa Fyn, que modula la fosforilación de receptores NMDA permitiendo una correcta función) [58]. Sin embargo, bajo condiciones patológicas, hay una disfunción del transporte mitocondrial a la zona presináptica con la consiguiente disminución en la liberación de vesículas, además de daño a nivel del DNA por la imposibilidad de la proteína de entrar al interior del núcleo, y alteración en la regulación de receptores (internalización por mecanismos de endocitosis de AMPA y exceso de activación de NMDA por un aumento de la interacción con la quinasa Fyn, que conlleva mecanismos de excitotoxicidad) [58,60]. (*figura 14*)

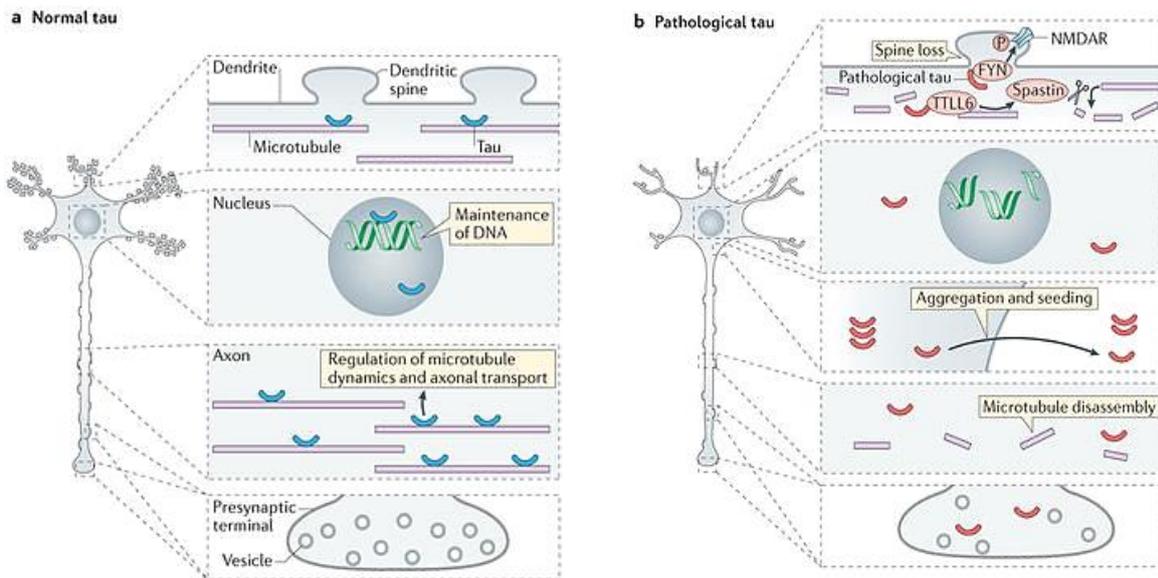


Figura 14.- Función fisiológica de la proteína tau en las diferentes localizaciones neuronales (A) y alteraciones bajo condiciones patológicas (B). Mandelkow & Wang (2016).

Todo esto nos indica que tau, especialmente en su forma soluble, juega un papel imprescindible en la disfunción a nivel sináptico, aunque hoy en día aún no está claro cómo interactúa con el péptido  $\beta$ -amiloide y si ambas tienen un papel sinérgico.

### 3.6. Disfunción axonal

Además del estudio del componente local –la sinapsis- en la disfunción de la plasticidad sináptica, la alteración del transporte axonal tiene un papel fundamental en la EA que también conviene tener en cuenta.

Para el correcto desarrollo de los procesos de plasticidad sináptica es necesario que se generen nuevas proteínas y para ello los procesos de transcripción y traducción tienen que estar muy regulados y ser muy eficientes para producirse en el momento específico y lugar concreto donde se requieren. Por tanto, a nivel de transcripción, es fundamental que exista una adecuada “conexión” entre el soma de las neuronas para que el mRNA sea correctamente transcrito en el núcleo y transportado al axón (transporte anterógrado) pero también un transporte retrógrado (hacia el núcleo). Estos mRNAs pueden ser traducidos en el axón formando las proteínas necesarias, y que éstas sean a continuación transportadas hasta zonas distales (los terminales sinápticos) donde puedan actuar. Fallos en el correcto funcionamiento del transporte axonal son frecuentemente observados en enfermedades neurodegenerativas en general, y en la EA en particular.

Sin embargo, dado que la respuesta al estímulo para generar nuevas conexiones sinápticas es tan rápida, la hipótesis única de la transcripción a demanda sería inviable -debido a la gran distancia desde la sinapsis hasta el núcleo- y por ello, numerosos estudios apuntan a que ciertos mRNAs se encuentran ya previamente transcritos y silentes cerca de las sinapsis, preparados para ser traducidos como respuesta neuronal frente a un estímulo, el fallo en este transporte axonal, en los mecanismos de silenciamiento de mRNAs y/o traducción ligada a la activación sináptica intervienen en la plasticidad sináptica y en la causística de la EA [63]. (Figura 15)

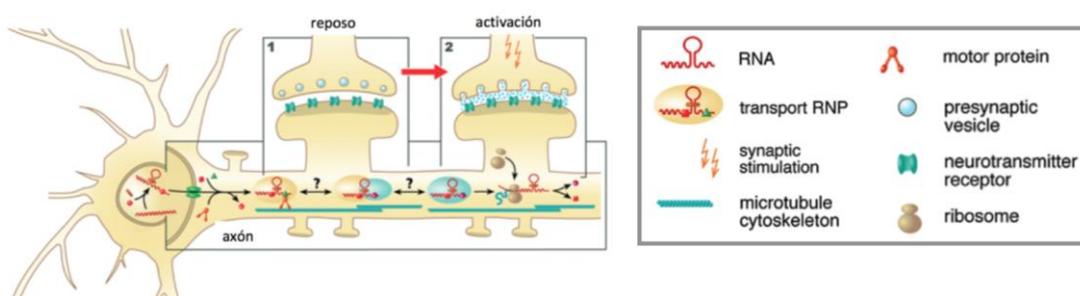


Figura 15.- Los mRNAs pueden encontrarse localmente almacenados en el axón, en la dendrita o en el terminal sináptico y sólo los ser liberados y traducidos cuando se activa la sinapsis. Los mRNAs y las proteínas de unión a los mRNAs forman los gránulos de ribonucleoproteínas (RNPs), estos gránulos son transportados (transport RNPs) a compartimentos subcelulares y mantienen el estado reprimido/silenciado del mRNA. De los mRNAs que se encuentran almacenados localmente, sólo se traducen unos transcritos específicos, dependiendo del tipo de señal activadora. Modificado a partir de Zeitelhofer et al.. 2008).

En condiciones patológicas, puede haber un error en la activación de proteínas silenciadas, o una interrupción en el transporte de estas. Este fenómeno ha sido ampliamente descrito en múltiples enfermedades del SNC, y recientemente se ha propuesto que el transporte axonal juega también un papel importante en el desarrollo de la EA, ya que se ha observado que los defectos axonales representan un evento temprano en la patogénesis de la enfermedad, precediendo a otros cambios conocidos [40,61].

En los estudios en ratones transgénicos que sobre expresan APP, APOE  $\epsilon$ 4 y tau, se han descrito alteraciones a nivel de la ribonucleoproteína nuclear pequeña (snRNP) que se asociaban a agregados insolubles de proteínas mal plegadas. Por otro lado, se ha descrito que la EA se asocia en un 30-70 % de los casos a patología TDP-43, que se cree que puede asociarse con la expresión de tau y con una disminución del umbral el desarrollo de la demencia, si bien el papel del TDP-43 es todavía incierto. Además, la aplicación de A $\beta$  soluble en estudios con roedores perjudica la señalización retrógrada (del axón al núcleo), favoreciendo la transcripción de un grupo específico de mRNAs, entre los que se ha podido observar un predominio de aquellos genes implicados en el desarrollo de la enfermedad (APP, APOE, Clu). También se ha identificado la activación del factor de transcripción 4

(ATF4), que es sintetizado localmente y transportado retrógradamente al soma neuronal donde induce la expresión de proteínas que conducen a la muerte neuronal [61,62].

En conjunto, estos estudios indican que la traducción del mRNA, así como el transporte de las proteínas resultantes desde el soma nuclear hasta el axón, juegan un papel importante en el inicio y la propagación de las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer [40,61,62].

## 4. CONCLUSIONES

La enfermedad de Alzheimer es la patología neurodegenerativa más frecuente en el mundo, representando más del 70% de todos los casos de demencia. Afecta a más de 25 millones de personas en el mundo, y su incidencia y prevalencia incrementan drásticamente con la edad, por lo que se calcula que estas cifras van a triplicarse en las próximas décadas, lo que plantea un auténtico reto para los sistemas de salud.

El factor más fuertemente asociado a la aparición de la EA es la edad, si bien también se relaciona con factores ambientales, fundamentalmente enfermedad cerebrovascular y factores de riesgo cardiovascular; y factores genéticos, principalmente APOE  $\epsilon$ 4 en las formas esporádicas y mutaciones en APP, PSEN-1 y PSEN-2 en las formas familiares.

Los criterios diagnósticos de la enfermedad se basan en hallazgos neuropatológicos típicos y clínica compatible, entendida como la afectación de la memoria y al menos otra área cognitiva siempre que estos supongan un empeoramiento sobre la situación basal de la persona.

A nivel macroscópico, puede observarse en los estudios *postmortem* de cerebros de pacientes con EA, una disminución del volumen y peso total, con atrofia cortical simétrica y dilatación de surcos y ventrículos.

A nivel microscópico se diferencian típicamente lesiones positivas y negativas. Entre las lesiones positivas destacan los ovillos neurofibrilares (estructuras intraneuronales compuestas por proteína tau hiperfosforilada); las placas seniles (depósitos extracelulares de  $\beta$ -amiloide); angiopatía amiloide (depósito del péptido en los vasos) y una intensa reacción glial. Sólo los ovillos neurofibrilares y las placas seniles se incluyen en los criterios diagnósticos de EA, y el patrón de distribución de los ovillos según avanza la enfermedad se correlaciona con la clínica, fenómeno que no se observa en el caso de las placas. Por otro lado, en cuanto a las lesiones negativas, se aprecia pérdida neuronal, en torno a un 30-40% del total de las neuronas, y disfunción sináptica, especialmente de las sinapsis de tipo excitatorio, principalmente la mediada por glutamato.

A lo largo de las últimas décadas se han propuesto multitud de teorías sobre el origen de la enfermedad, entre las que destacan la cascada amiloide, la teoría de la proteína tau, la hipótesis colinérgica o la cascada mitocondrial. De este modo, clásicamente se le ha otorgado un papel principal al péptido  $\beta$ -amiloide y a la proteína tau, pero lo cierto es que ninguna teoría explica totalmente la patogenia de la EA, y todos los tratamientos guiados por estas hipótesis han sido fallidos, lo que ha llevado a plantearse la posibilidad de otras teorías y la importancia de otros factores que hasta el momento habían sido relegados a un segundo plano, como la disfunción a nivel de la sinapsis.

En condiciones normales, los procesos de aprendizaje y formación de la memoria se regulan mediante la plasticidad sináptica, que es la capacidad del sistema nervioso central de reforzar o debilitar conexiones sinápticas previamente establecidas, y es un proceso que depende en gran medida de la

sinapsis mediada por glutamato. En la EA se ha observado una disminución del fenómeno de potenciación a largo plazo (LTP) y un aumento de la depresión a largo plazo (LTD), lo que explica el deterioro cognitivo que sufren los pacientes. Además, se ha comprobado también que la activación de receptores glutamatérgicos se relaciona con la vía a través de la cual se procesa el APP, de modo que una activación excesiva y prolongada de receptores NMDA y AMPA, como sucede en la EA, conlleva un procesamiento preferente a través de la vía patológica, produciéndose  $\beta$ -amiloide en mayor cantidad.

Por otro lado, se ha descrito en los últimos años que son las formas solubles (oligómeros) del  $\beta$ -amiloide, y no los agregados en forma de placas seniles como se pensaba anteriormente, las formas más neurotóxicas. Esto se ha comprobado en estudios en ratones transgénicos que expresan mutaciones en APP, PSEN-1 y PSEN-2, o a los cuales se les inyecta oligómeros de  $\beta$ -amiloide, y en cultivos *in vitro* de células del hipocampo. En estos estudios se observó que el péptido es capaz de interactuar de forma directa, mediante una unión específica con algunas moléculas (receptores glutamatérgicos y colinérgicos, quinasas, etc) y uniones inespecíficas con componentes de la membrana celular de las neuronas, desencadenando la activación de cascadas de segundos mensajeros que tienen como consecuencia la alteración de la homeostasis iónica y la disfunción de la sinapsis con la posterior muerte neuronal.

Recientemente se sabe que la disfunción a nivel de la sinapsis es un evento temprano, anterior a la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares y previa a la aparición de la clínica, y que además es el hallazgo que mayor correlación guarda con el deterioro cognitivo en la EA.

Hoy en día la disfunción sináptica sólo se emplea en el campo de la investigación, pero parece un elemento clave en el desarrollo de futuras estrategias de intervención temprana y en el desarrollo de tratamientos que, de una vez por todas, sean capaces de frenar la aparición y la evolución de una enfermedad tan devastadora.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Michael R. Kreutz, Carlo Sala. Synaptic Plasticity: Dynamics, Development and Disease. 2012. Springer.
- 2.-Mayeux, R., & Stern, Y. (2006). Genetic epidemiology of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 20(0893–0341 (Print)), S58–S62. [DOI: 10.1101/cshperspect.a006239](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006239)
- 3.-Mayeux, R., Stern, Y., Holtzman, D. M., Mandelkow, E., Selkoe, D. J., Tanzi, R. E., Nixon, R. (2012). Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(3), 18. [DOI: 10.1101/cshperspect.a006239](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006239)
- 4.-Castellani, R. J., Rolston, R. K., & Smith, M. (2011). Alzheimer Disease. *Disease a Month*, 56(9), 484-546. [DOI: 10.1016/j.disamonth.2010.06.001](https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2010.06.001).
- 5.- Alvarez-Álvarez I., Guillén-Grimaa F., Aguinaga-Ontoso I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*; 32:523-32 - [DOI: 10.1016/j.nrl.2016.02.016](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016)
- 6.-Alzheimer's Association. (2017). Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement*, 13, 325–373. Disponible en [https://www.alz.org/documents\\_custom/2017-facts-and-figures.pdf](https://www.alz.org/documents_custom/2017-facts-and-figures.pdf)
- 7-Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214–228. [DOI: 10.1111/joim.12190](https://doi.org/10.1111/joim.12190).
- 8-Langa, K., & Levine, D. (2014). The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment: A Clinical Review. *Journal of the American Medical Association*, 312(23), 2551–2561. [DOI: 10.1001/jama.2014.13806](https://doi.org/10.1001/jama.2014.13806)
- 9.-Karch, C. M., Cruchaga, C., & Goate, A. M. (2014). Alzheimer's Disease Genetics: From the Bench to the Clinic. *Neuron*, 83(1), 11–26. [DOI: 10.1016/j.neuron.2014.05.041](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.041)
- 10.-Bettens, K., Sleegers, K., & Broeckhoven, C. Van. (2010). Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. *Human Molecular Genetics*. 19(1), 4–11. [DOI: 10.1093/hmg/ddq142](https://doi.org/10.1093/hmg/ddq142)
- 11.-Basu, J., & Siegelbaum, S. A. (2015). The corticohippocampal Circuit, Synaptic Plasticity and Memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol*;7: a021733. [DOI: 10.1101/cshperspect.a021733](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021733)
- 12.- Cooke, S. F. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, 129(7), 1659–1673. [DOI: 10.1093/brain/awl082](https://doi.org/10.1093/brain/awl082)
- 13.-Bannerman DM, Sprengel R, Sanderson DJ, McHugh SB, Rawlins JN, Monyer H, Seeburg PH. (2014). Hippocampal synaptic plasticity, spatial memory and anxiety. *Nat Rev Neurosci* 15: 181–192. [DOI:10.1038/nrn3677](https://doi.org/10.1038/nrn3677)

- 14.-Morris RG. (2013). NMDA receptors and memory encoding. *Neuropharmacology* 74: 32–40. [DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.014](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.014).
- 15.-Lu, C., & Malenka, R. C. (2012). NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP / LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol.*; 4(6): a005710. [DOI: 10.1101/cshperspect.a005710](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005710)
- 16.-Dekosky, S., Ginsberg, S. D., Ikonomic, M. D., & Scheff, S. (2016). Hippocampal plasticity during the progression of Alzheimer's disease. *Neuroscience* 19; 309:51-67. [DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.03.006](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.03.006).
- 17.-Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), 1–23. [DOI: 10.1101/cshperspect.a006189](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189).
- 18.-Spires-Jones T, and Hyman B.T (2014). The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron*. 82(4): 756–771. [DOI: 10.1016/j.neuron.2014.05.004](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.004).
- 19.-Guimerà, A., Gironès, X., & Cruz-sánchez, F. F. (2002). Actualización sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer, *REV ESP PATOL*; Vol 35, n.º 1: 21-4835, 21–48. Disponible en <http://www.patologia.es/volumen35/vol35-num1/vol35-04.htm>
- 20.-Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 16(3), 271–278. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)00021-6](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)00021-6)
- 21.-Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., & Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*, 112(4), 389–404. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z>
- 22.-Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A $\beta$  - deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 25;58(12):1791-800. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.12.1791>
- 23.-Armstrong, R. A. (2013). What causes Alzheimer's disease? *Folia Neuropathologica*, review. 51(3), 169–188. <https://doi.org/10.5114/fn.2013.37702>
- 24.-Swerdlow, R. H. (2007). Pathogenesis of Alzheimer's disease, *Clinical Interventions in Aging*:2(3), 347–359. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685260/>
- 25.-Schliebs R, Arendt T (2011). The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural Brain Research*, Volume 221, Issue 2, Pages 555-563 [DOI: 10.1016/j.bbr.2010.11.058](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.058)
- 26.-Selkoe, D. J., Hardy, J., Selkoe, D., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years, *EMBO Mol Med* 8: 595–608. [DOI 10.15252/emmm.201606210](https://doi.org/10.15252/emmm.201606210)

- 27.-Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature Publishing Group*, 1, 1–18. [DOI: 10.1038/nrdp.2015.56](https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56)
- 28.-Hardy J1, Selkoe DJ (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 19;297(5580):353-6. [DOI: 10.1126/science.1072994](https://doi.org/10.1126/science.1072994)
- 29.-Puzzo D., Arancio O. (2013). Amyloid- $\beta$  peptide: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *J Alzheimers Dis*; 33(0 1): S111–S120. [DOI:10.3233/JAD-2012-129033](https://doi.org/10.3233/JAD-2012-129033)
- 30.-Paula, V. D. J. R. De, & Guimarães, F. M. (2009). Neurobiological pathways to Alzheimer' s disease Amyloid-beta, Tau protein or both? 3(3), 188–194. [DOI: 10.1590/S1980-57642009DN30300003](https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN30300003)
- 31.-Puzzo, D., Gulisano, W., Arancio, O., & Palmeri, A. (2015). The keystone of Alzheimer pathogenesis might be sought in A $\beta$  physiology. *Neuroscience*, 307, 26–36. [DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.039.](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.039)
- 32.-Laurent, C., Bu, L., & Blum, D. (2018). Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer' s Disease and Tauopathies? 1–13. [DOI: 10.1016/j.bj.2018.01.003.](https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.01.003)
- 33.-Šimi, G. (2016). Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer' s Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. *Biomolecules*, 6, 6; [DOI:10.3390/biom6010006](https://doi.org/10.3390/biom6010006)
- 34.-Wang, Y., Mandelkow,E. (2016) Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*. 2016 Jan;17(1):5-21. [DOI: 10.1038/nrn.2015.1](https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1)
- 35.-Huang, Y., & Mucke, L. (2012). Review Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Cell*, 148(6), 1204–1222. [DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.040](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.040)
- 36.-Castellano, J. M., Kim, J., Stewart, F. R., Jiang, H *et al.* (2012). Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- $\beta$  peptide clearance. *Sci Transl Med*; 3(89): 89ra57. [DOI: 10.1126/scitranslmed.3002156](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002156)
- 37.-Hottman D.A. and Li L. (2014). Protein Prenylation and Synaptic Plasticity: Implications for Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 50(1): 177–185. [DOI: 10.1007/s12035-013-8627-z](https://doi.org/10.1007/s12035-013-8627-z)
- 38.-Marttinen, M., Kurkinen, K. M., Soininen, H., Haapasalo, A., & Hiltunen, M. (2015). Synaptic dysfunction and septin protein family members in neurodegenerative diseases. *Molecular Neurodegeneration*, 10(1), 1–12. [DOI: 10.1186/s13024-015-0013-z.](https://doi.org/10.1186/s13024-015-0013-z)
- 39.-Revett, T. J., Baker, G. B., Jhamandas, J., & Kar, S. (2013). Glutamate system, amyloid  $\beta$  peptides and tau protein: Functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 38(1), 6–23. [DOI: 10.1503/jpn.110190](https://doi.org/10.1503/jpn.110190)

- 40.-Danysz, W., & Parsons, C. G. (2012). Alzheimer's disease,  $\beta$ -amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine - Searching for the connections. *British Journal of Pharmacology*, 167(2), 324–352. DOI: [10.1111/j.1476-5381.2012.02057.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02057.x).
- 41.-Kocahan, S., & Doğan, Z. (2017). Mechanisms of Alzheimer's Disease Pathogenesis and Prevention: The Brain, Neural Pathology, N-methyl-D-aspartate Receptors, Tau Protein and Other Risk Factors. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 15(1), 1–8. DOI: [10.9758/cpn.2017.15.1.1](https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.1.1)
- 42.-Sheng M., Sabatini B.L., Südhof T.C. (2013). Synapses and Alzheimer's disease. *Amyloid International Journal Of Experimental And Clinical Investigation*, 1–18. DOI: [10.1101/cshperspect.a005777](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005777)
- 43.-Mucke, L., & Selkoe, D. J. (2012). Neurotoxicity of Amyloid  $\beta$ -Protein: Synaptic and Network Dysfunction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(7), a006338. <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a006338>
- 44.-Roeper, J. (2018). Closing gaps in brain disease: from overlapping genetic architecture to common motifs of synapse dysfunction. *Current Opinion in Neurobiology*, 48, 45–51. DOI: [10.1016/j.conb.2017.09.007](https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.09.007)
- 45.-Tabaton, M., Zhu, X., Perry, G., Smith, M. A., & Giliberto, L. (2010). Signaling effect of amyloid-  $\beta$  42 on the processing of A  $\beta$  PP, 221, 18–25. DOI: [10.1016/j.expneurol.2009.09.002](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.09.002)
- 46.-Puzzo D1, Privitera L, Palmeri A. (2012). Hormetic effect of amyloid-beta peptide in synaptic plasticity and memory. *Neurobiol Aging*;33(7): 1484.e15-24. DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.020](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.020)
- 47-Shankar G., Shaomin L., Tapan H., García-Muñoz A., Shepardson M, Smith I. *et al.* (2008). Amyloid- $\beta$  protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nature Medicine* volume 14, pages 837–842. DOI:[10.1038/nm1782](https://doi.org/10.1038/nm1782)
- 48-Puzzo, D., Privitera, L., Fa', M., Staniszewski, A., Hashimoto, G., Aziz, F. (2011). Endogenous Amyloid- $\beta$  is Necessary for Hippocampal Synaptic Plasticity and Memory. *Annals of Neurology*, 69(5), 819–830. DOI: [10.1002/ana.22313](https://doi.org/10.1002/ana.22313)
- 49.-Vargas, L. M., Cerpa, W., Muñoz, F. J., Zanlungo, S., & Alvarez, A. R. (2018). Amyloid- $\beta$  oligomers synaptotoxicity: The emerging role of EphA4/c-Abl signaling in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. Vol 1864:4, Part A, p 1148-1159 DOI: [10.1016/j.bbadis.2018.01.023](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.01.023)

- 50.-Blair JA, Siedlak SL, Wolfram JA, Nunomura A, Castellani RJ, Ferreira ST *et al.* (2014). Accumulation of intraneuronal amyloid- $\beta$  is common in normal brain. *Curr Alzheimer Res*;11(4):317-24. [DOI: 10.2174/1567205011666140302200902](https://doi.org/10.2174/1567205011666140302200902)
- 51.-Wang ZX, Tan L, Liu J, Yu JT. (2016). The Essential Role of Soluble A $\beta$  Oligomers in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*;53(3):1905-1924. [DOI: 10.1007/s12035-015-9143-0](https://doi.org/10.1007/s12035-015-9143-0)
- 52.-Gouras GK., Tampellini D., Takahashi RH., Capetillo-Zarate E. (2010). Intraneuronal beta-amyloid accumulation and synapse pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*;119(5):523-41. [DOI: 10.1007/s00401-010-0679-9](https://doi.org/10.1007/s00401-010-0679-9).
- 53.-Klein, William L. (2013). Synaptotoxic amyloid- $\beta$  oligomers: a molecular basis for the cause, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease? *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 33, no. s1, pp. S49-S65. [DOI: 10.3233/JAD-2012-129039](https://doi.org/10.3233/JAD-2012-129039)
- 54.-Moreth J., Kroker K., Schwanzar D., Schnack C., Von Arnim C.H., Hengerer B. *et al.* (2013). Globular and Protofibrillar A $\beta$  Aggregates Impair Neurotransmission by Different Mechanisms. *Biochemistry* 52 (8), 1466-1476. [DOI: 10.1021/bi3016444](https://doi.org/10.1021/bi3016444)
- 55.-Cleary J., Walsh M. D., Hofmeister J., Shankar G., Kuskowski M., Selkoe D. (2005). Natural oligomers of the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function. *Nature Neuroscience* volume 8, pages 79–84. [DOI:10.1038/nn1372](https://doi.org/10.1038/nn1372)
- 56.-Lesne, S.E. *et al.* (2013) Brain amyloid-beta oligomers in ageing and Alzheimer's disease. *Brain*;136(Pt 5):1383-98. [DOI: 10.1093/brain/awt06](https://doi.org/10.1093/brain/awt06)
- 57-Guerrero-Muñoz MJ, Gerson J, Castillo-Carranza DL (2015) Tau oligomers: the toxic player at synapses in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci.*; 9:464. [DOI: 10.3389/fncel.2015.00464](https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00464)
- 58.-Forner, S., Baglietto-vargas, D., Martini, A. C., Trujillo-estrada, L., & Laferla, F. M. (2017). Synaptic Impairment in Alzheimer's Disease: A Dysregulated Symphony. *Trends in Neurosciences*, vol xx, 1–11. [DOI: 10.1016/j.tins.2017.04.002](https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.04.002)
- 59.-Regan P1, Whitcomb DJ2, Cho K (2016) Physiological and pathophysiological implications of synaptic tau. *Neuroscientist*. [DOI: 10.1177/1073858416633439](https://doi.org/10.1177/1073858416633439)
- 60.-Pooler AM, Noble W, Hanger DP. (2014) A role for tau at the synapse in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neuropharmacology*;76 Pt A:1-8. [DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.09.018](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.09.018)
- 61.-Khalil, B., Morderer, D., Price, P. L., Liu, F., & Rossoll, W. (2018). mRNP assembly, axonal transport, and local translation in neurodegenerative diseases. *Brain Research*. [DOI: 10.1016/j.brainres.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.02.018)

62.-Marcello, E., Luca, M. Di, & Gardoni, F. (2018). Synapse-to-nucleus communication: from developmental disorders to Alzheimer' s disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 48, 160–166. [DOI: 10.1016/j.conb.2017.12.017](https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.12.017)

63.- Zeitelhofer M1, Karra D, Macchi P, Tolino M, Thomas S, Schwarz M, Kiebler M, Dahm R. (2008). Dynamic interaction between P-bodies and transport ribonucleoprotein particles in dendrites of mature hippocampal neurons. *J Neurosci*. 28(30):7555-62. [DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0104-08.2008](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0104-08.2008)

64.- Lin, Y., Seo, J., Gao, F., Ko, T., Cam, H. P. *et al.* (2018). APOE4 Causes Widespread Molecular and Cellular Alterations Associated with Alzheimer' s Neuron, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.008>

## 6. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quería mostrar mi agradecimiento a Ana Rosa Palanca Cuñado, directora de este trabajo, por sus consejos, guía y apoyo a lo largo de estos meses, ya que sin su orientación no hubiese sido posible.

A lo largo de estos seis años de carrera he tenido la oportunidad de aproximarme al tema sobre el cual trata el trabajo desde un punto de vista teórico, en las asignaturas de Biología celular, Histología, Anatomía patológica, Fisiopatología y Neurología, entre otras.

En este sentido, me gustaría recordar a todos los profesores que durante los estudios de Grado nos han transmitido no solo conocimientos, si no también actitudes, y que en definitiva han contribuido a mi formación académica y profesional.

Igualmente, me gustaría mencionar a aquellos médicos del HUMV que a lo largo de las horas prácticas han dedicado su tiempo y esfuerzo en hacernos mejores médicos, y han sabido transmitirnos la pasión por esta profesión.