

Revisión

## Redirigiendo las estrategias terapéuticas en la Enfermedad de Alzheimer

### Reframing the therapeutic approaches for Alzheimer's Disease

Muñoz-Castro C, Romero-Molina C, Vitorica J\*

Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. Instituto de Biomedicina de Sevilla. CIBERNED. Sevilla. España

\*Correspondencia: vitorica@us.es

Recibido: 02.07.20; aceptado: 12.07.20

**Resumen:** La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo e irreversible que constituye la principal causa de demencia en personas mayores de 65 años. Se caracteriza por un cúmulo de placas seniles (conformadas principalmente por A $\beta$ ) y ovillos neurofibrilares (agregados de la proteína Tau), una pérdida neuronal y sináptica y una respuesta neuroinflamatoria. Aunque se han ensayado multitud de compuestos, en la actualidad no existe ningún tratamiento efectivo que cure o modifique el curso de esta enfermedad. En las últimas décadas, la mayoría de las estrategias terapéuticas se han basado en atenuar la patología amiloide, propuesta como posible causa de la enfermedad de Alzheimer (hipótesis de la cascada amiloide). Aunque algunos de estos fármacos han sido efectivos en la disminución de A $\beta$ , hasta el momento no se ha obtenido una adecuada relación riesgo-beneficio, lo que, sumado a otros factores, cuestiona la validez de la hipótesis de la cascada amiloide. Paralelamente, dado que la patología Tau es la que mejor correlaciona con el déficit cognitivo en la enfermedad, numerosos compuestos que disminuyen la fosforilación y agregación de Tau han sido evaluados, sin éxito. Debido al fracaso terapéutico obtenido hasta la fecha, y teniendo en cuenta los estudios genéticos que han asociado ciertos polimorfismos en genes implicados en la respuesta glial con un mayor riesgo de padecer la enfermedad, la neuroinflamación está cobrando gran importancia, siendo una potencial diana terapéutica. El papel de la microglía en la EA no se conoce con exactitud y, mientras que las investigaciones en modelos animales apoyan un papel pro-inflamatorio y altamente reactivo, el estudio de muestras humanas podría sugerir un fenotipo microglial disfuncional e incluso degenerativo. Numerosos factores, como el grado de desarrollo de las patologías A $\beta$  y Tau, posibles mutaciones en genes relacionados con la función microglial o patologías vasculares, determinan el fenotipo microglial de cada región cerebral en los diferentes estadios de la enfermedad, lo que genera una elevada heterogeneidad. Por otro lado, los astrocitos presentan funciones esenciales para el correcto funcionamiento y mantenimiento del sistema nervioso central, que en la enfermedad de Alzheimer pueden verse comprometidas, debido a un aumento en la reactividad astrogliar y una pérdida de funciones homeostáticas como consecuencia de una posible disfunción metabólica. Por tanto, resulta esencial conocer en profundidad el papel de estas células gliales en la progresión de la EA para poder desarrollar estrategias terapéuticas que permitan curar o, al menos, frenar esta patología en un futuro próximo.

**Abstract:** Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder, being the leading cause of dementia in elder people. It is characterized by an accumulation of A $\beta$  plaques, neurofibrillary tangles (formed by Tau aggregations), neuronal and synaptic loss and neuroinflammation. Although many clinical trials have been conducted, nowadays there is no cure for this disease. In the last decades, following the amyloid cascade hypothesis, which establish that A $\beta$  is the major trigger of the disease, many therapies were focused on ameliorating A $\beta$  pathology. Despite some drugs being

effective in reducing A $\beta$  levels, no treatment has been found to improve the cognitive deficit, which contribute to query the amyloid cascade hypothesis. In parallel, knowing that Tau progression is the pathology that best correlates with cognitive decline, some compounds targeting Tau phosphorylation and aggregation have also been evaluated, with no success. Due to treatment failure and considering genetic studies which have identified high-risk polymorphisms in genes implied in the glial response, neuroinflammation is growing in importance, being a potential therapeutic approach. Microglial role in AD\* has not been clearly elucidated yet. Mouse models research suggest that microglia has a pro-inflammatory and hyperreactive role in EA, whereas human samples studies have described a dysfunctional or even degenerative phenotype. Several factors, such as A $\beta$  and Tau progression, mutations in genes related with microglial function or vascular pathologies, define microglial phenotype in every brain region during each stage of disease, which leads to a wide heterogeneity. On the other hand, astrocytes are essential for brain homeostasis, but in AD its functions may be compromised due to an increase in reactivity and a loss of homeostatic functions, which might be a consequence of a metabolic dysfunction. All in all, determining the role of glial cells in AD progression will enable greater innovation in the choice of novel molecular targets which may slow down or even cure AD.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer, terapia, Abeta, Tau, microglía, astrocito. **Keywords:** Alzheimer's Disease, therapy, Abeta, Tau, microglia, astrocyte.

## 1. Introducción

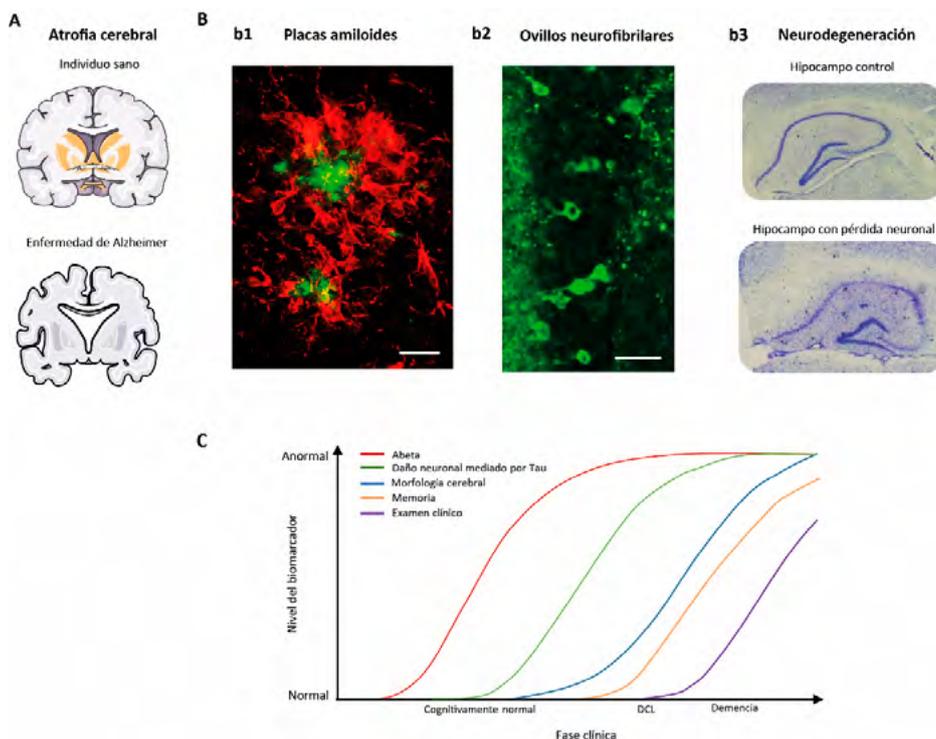
La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo e irreversible que constituye la primera causa de demencia en personas mayores de 65 años y conlleva un deterioro de las funciones cognitivas y alteraciones conductuales [1]. Las lesiones histopatológicas principales de esta enfermedad, ya enunciadas por Alois Alzheimer en 1907 [2], y posteriormente caracterizadas, son las placas seniles (agregaciones extracelulares de A $\beta$ ) y los ovillos neurofibrilares (agregaciones intracelulares de Tau). Además, se registra una marcada pérdida sináptica y neuronal acompañada de un proceso neuroinflamatorio (Figura 1). En la actualidad, la EA representa el 60-70% de los 50 millones de casos diagnosticados de demencia y se estima que en 2050 se alcancen los 152 millones de afectados a nivel mundial (OMS 2020). Estos datos revelan que la demencia es un serio problema de salud pública, siendo la tercera causa principal de muerte en los países desarrollados (OMS 2016).

Se diferencian al menos dos tipos de EA, que difieren en la edad de inicio, incidencia y causa principal que provoca su aparición, pero que comparten la misma sintomatología y lesiones histopatológicas.

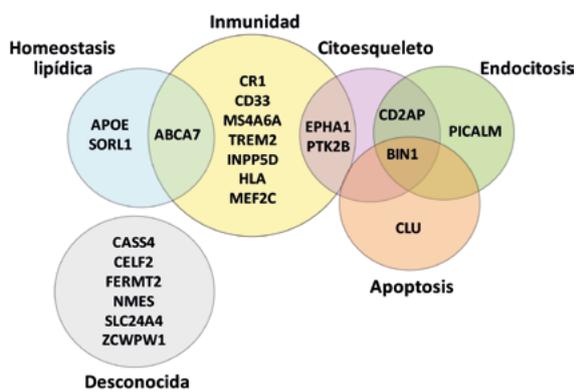
- El *Alzheimer familiar* representa entre el 1-3% de los casos y se manifiesta generalmente entre los 35 y 40 años. Etiológicamente es debido a la presencia de mutaciones autosómicas dominantes,

con total penetrancia, en los genes de la proteína precursora amiloide (APP, cromosoma 21) o de las presenilinas 1 y 2 (PS1 y PS2, cromosomas 14 y 1, respectivamente) [4]. Interesantemente, estos tres genes están implicados en la producción del péptido  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) presente en las placas extracelulares comentadas anteriormente. Se han descrito 60 mutaciones en APP, más de 300 en PS1 (es la causa más común de Alzheimer familiar) y 56 en PS2 relacionadas con la enfermedad (<http://www.alzforum.org/mutations>).

- El *Alzheimer esporádico* representa la mayoría de los casos de EA (97-99%), afecta al 3-4% de la población entre 60-65 años y aumenta exponencialmente con la edad, llegando a afectar a casi un 50% de los mayores de 85 años. A diferencia del Alzheimer familiar, sus causas son desconocidas y se le otorga un origen multifactorial, aunque la edad es el principal factor de riesgo. Dentro de los factores hereditarios se han descrito polimorfismos en más de 20 genes que influyen en el inicio, progresión y severidad de la patología [4, 5]. Muchos de ellos se expresan preferencialmente en células implicadas en la respuesta inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), como por ejemplo la Apolipoproteína E, el receptor TREM2 o la proteína CD33 (Figura 2). Por otro lado, la obesidad, el estrés, la hipertensión, la inactividad física y mental, la depresión, las enfermedades vasculares, el tabaco, el traumatismo cerebral y la diabetes mellitus son factores modificables que parecen contribuir al desarrollo de la EA esporádica [5, 6].



**Figura 1.** A) Alteraciones macroscópicas en la Enfermedad de Alzheimer (EA). El esquema comparativo entre un individuo sano y un paciente con EA refleja la atrofia cerebral y dilatación ventricular típicas de la enfermedad. B) Alteraciones microscópicas en la EA: placas amiloides, ovillos neurofibrilares y neurodegeneración. También se produce una importante reactividad glial. b1. Las placas amiloides son marcadas con ThioS (verde) y la microglía con Iba1 (rojo) en un ratón APP751SL/+. b2. Los ovillos neurofibrilares son marcados con AT8 (verde) en ratones Tau MAPT.pP301S/+. b3. Marcaje de los núcleos neuronales mediante NeuN (violeta) en modelos TAU P301S. Barra de escala: 20 μm (b1), 10 μm (b2), 200 μm (b3). C) Dinámica de los biomarcadores en la EA. Cuando el deterioro cognitivo se manifiesta, las alteraciones neuropatológicas presentan niveles muy elevados. Datos tomados de Jack et al., 2013 [3]; Aβ se mide por el contenido de Aβ42 en LCR, la disfunción mediada por Tau se mide por contenido de Tau en LCR o por PET-fluorodeoxiglucosa y la morfología cerebral se cuantifica por RMI. DCL=deterioro cognitivo leve.



**Figura 2.** Factores de riesgo genéticos del Alzheimer esporádico en base a sus funciones fisiológicas. La mayoría de los genes asociados con un inicio anterior de la patología y un aumento de su severidad se encuentran asociados a la respuesta inmune y función glial. Datos tomados de Kunkle et al., 2019 [7], Sancesario y Bernardini, 2018 [8].

Desde el punto de vista clínico, la EA se clasifica en 3 fases: la fase “preclínica”, aún asintomática, pero ya con amiloidosis cerebral; la fase prodrómica o de “deterioro cognitivo leve” en la que la patología progresa hacia distintas áreas de la corteza cerebral; y la fase de “demencia”, consecuencia de la pérdida de sinapsis y neuronas en las regiones cerebrales responsables de los procesos cognitivos [6]. Generalmente, el curso clínico dura de 4 a 8 años tras los primeros signos de la enfermedad, aunque se puede alargar hasta los 20 [9]. Aunque una de las claves para el éxito terapéutico en esta enfermedad podría ser el diagnóstico precoz, a día de hoy el diagnóstico se apoya principalmente en la historia clínica y en los exámenes neuropsicológicos [10]. A pesar de que se aúnan esfuerzos para poder identificar los síntomas iniciales de la enfermedad, la ausencia de buenos marcadores biológicos hace que sólo el análisis neuropatológico *post mortem* permita su diagnóstico definitivo.

Actualmente no existe ningún tratamiento efectivo que cure la enfermedad, ni siquiera que modifique su curso clínico. De ahí que también hayan cobrado gran importancia las estrategias de soporte no-farmacológicas como el establecimiento de rutinas, la simplificación de su entorno o la terapia conductista cognitiva [11]. Por su parte, los fármacos aprobados a día de hoy se centran en compensar el desbalance entre neurotransmisores generado por la progresiva destrucción neuronal y que da lugar a los déficits cognitivos observados en la EA [12]. En primer lugar, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) aprobados (donepezilo, galantamina y rivastigmina) intentan compensar la denervación colinérgica que tiene lugar en la EA. La hipótesis colinérgica sugiere que la degeneración neurofibrilar que tiene lugar en el prosencéfalo basal es la causa principal de la muerte de las neuronas colinérgicas de esta región y da lugar a la progresiva pérdida de inervación colinérgica en los sistemas límbicos y neocortical, que es crítica para el declive de las funciones cognitivas [13]. Por consiguiente, los inhibidores de la AChE aumentan la disponibilidad de acetilcolina en las sinapsis y han sido probados clínicamente como útiles herramientas para retrasar el déficit cognitivo en la EA, al menos durante el primer año de tratamiento [14].

Por otro lado, el antagonista no competitivo, de baja afinidad, del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) memantina es otro agente terapéutico aprobado para los estadios de Alzheimer de moderado a severo [14]. La memantina se une preferencialmente a los receptores NMDA abiertos bloqueando el flujo iónico y atenuando así los efectos perjudiciales generados por niveles patológicamente elevados de glutamato [15]. De esta forma, tanto en monoterapia como combinada con los inhibidores de la AChE, combate la disfunción neuronal por la hiperexcitabilidad asociada a glutamato [16]. En cualquier caso, los beneficios, únicamente sintomáticos, generados por ambas aproximaciones son mínimos [17], y no modifican o frenan el curso de la patología, por lo que se requieren nuevas estrategias terapéuticas para abordar esta enfermedad.

Desde 2003, la FDA no ha aprobado ningún medicamento para el tratamiento de la EA, siendo más de 200 compuestos los que han fracasado a lo largo de las distintas etapas de experimentación y ensayos clínicos [10]. A ras-

gos generales, encontramos varias razones subyacentes al fracaso terapéutico en la EA. Por un lado, la mayoría de los fármacos evaluados para las diferentes dianas propuestas, aunque cumplen su función en la proteína destino, no producen ninguna mejoría neurológica y, además, producen múltiples efectos secundarios no deseados que inclinan la balanza hacia un efecto más perjudicial que beneficioso. Por otro lado, la falta de traslacionalidad entre los modelos animales, en los que se basan la mayoría de los estudios, y los cerebros de pacientes de Alzheimer dificultan la proposición de dianas terapéuticas exitosas [18, 19]. De igual forma, este desconocimiento sobre la etiología de la patología (al menos en el Alzheimer esporádico) conlleva a la falta de marcadores biológicos en estadios preclínicos y prodrómicos de la EA determinables *in vivo*, lo que da lugar a un inicio probablemente tardío de los tratamientos ensayados [20].

En este trabajo de revisión, analizamos las principales estrategias terapéuticas abordadas en los últimos años, principalmente basadas en las patologías amiloide y neurofibrilar. Además, debido al fracaso terapéutico obtenido hasta la fecha en la EA, a pesar del elevado número de fármacos ensayados, destacamos el papel de la respuesta glial y neuroinflamatoria como posible diana terapéutica, en la que aún queda mucho por explorar.

## 2. Estrategias terapéuticas basadas en la patología amiloide

Durante las dos últimas décadas, la mayoría de las estrategias terapéuticas abordadas para el tratamiento de la EA se han centrado en la patología amiloide [21]. Las placas amiloides son una de las principales y más características lesiones microscópicas del cerebro de pacientes de Alzheimer (Figura 1 B). Se forman a partir de agregados proteicos insolubles y extracelulares localizados en el parénquima cerebral y en la pared de los vasos sanguíneos, cuyo componente principal es el péptido A $\beta$  [9, 22].

Este péptido deriva del procesamiento proteolítico de la proteína precursora del péptido  $\beta$ -amiloide (APP) (Figura 3 A). APP puede ser procesado por la ruta no amiloidogénica, por las  $\alpha$ - y  $\gamma$ -secretasas, con la consecuente ausencia de producción de A $\beta$ . Sin embargo, en la vía amiloidogénica, APP es procesado por la  $\beta$ -secretasa o

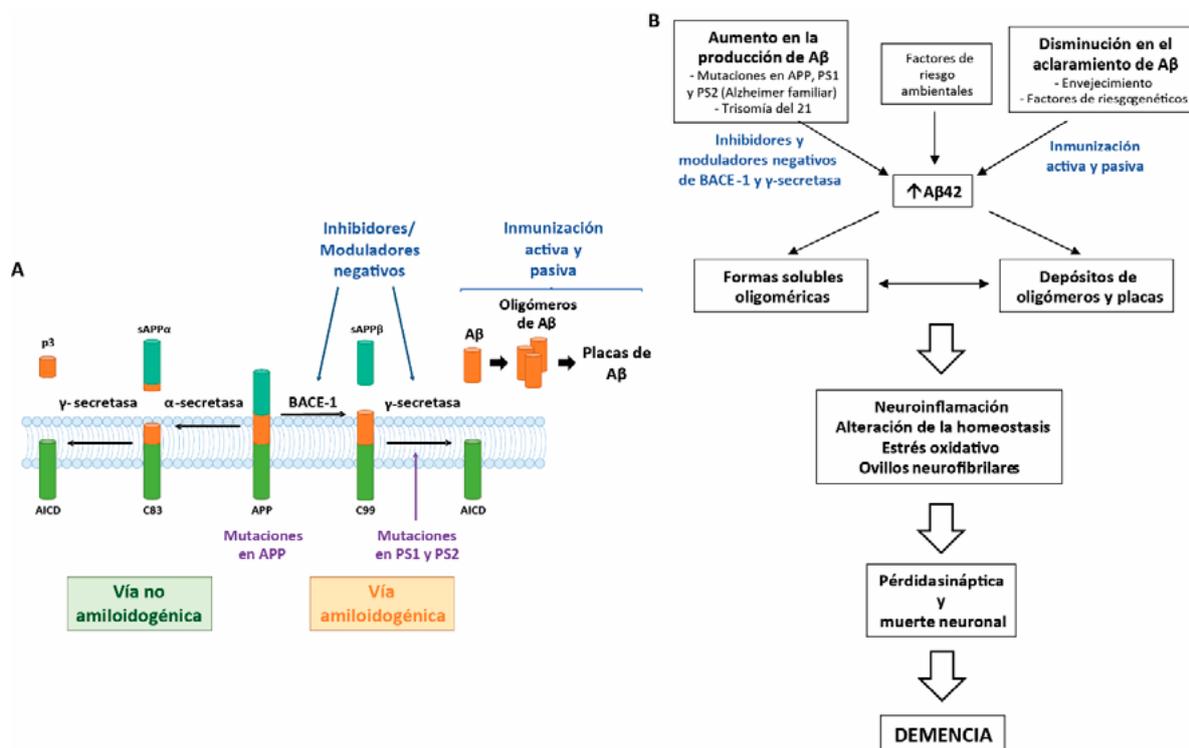
BACE-1 y, posteriormente, por la  $\gamma$ - secretasa, produciendo principalmente fragmentos de A $\beta$  de 40 aminoácidos (A $\beta$ 40) [23].

Las proteínas con actividad proteasa PS1 o PS2, donde han sido identificadas más de 300 mutaciones asociadas con la variante familiar de la EA, forman parte del centro activo del complejo  $\gamma$ -secretasa [24]. En individuos sanos, el procesamiento de APP genera principalmente péptidos A $\beta$ 40 (o de menor tamaño, A $\beta$ 36-38). Sin embargo, en pacientes de EA, aumenta la relación A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 [25], siendo A $\beta$ 42 el componente mayoritario y más tóxico de las placas, debido a su mayor capacidad agregante [1, 9]. El péptido A $\beta$ , además de aparecer en forma de placas, puede permanecer como monómero o agregarse en forma de fibrillas, protofibrillas y oligómeros solubles extracelulares [23, 26].

Aunque aún quedan por dilucidar múltiples aspectos importantes acerca de esta acumulación defectuosa, parece que es consecuencia de un desequilibrio entre los mecanismos de produc-

ción, degradación y/o aclaramiento de las distintas isoformas de A $\beta$  [27].

En base a las mutaciones encontradas en pacientes con Alzheimer familiar, se propuso la llamada “Hipótesis de la Cascada Amiloide”, para explicar la etiología de esta demencia (Figura 3 B). Esta hipótesis (la más aceptada en la actualidad) propone que la acumulación del péptido A $\beta$  es el agente causante (o desencadenante) de la patología de Alzheimer y que, como consecuencia de su deposición, se producen los ovillos neurofibrilares, la pérdida sináptica, la muerte neuronal, la neuroinflamación y, como consecuencia clínica, la demencia típica de la EA [28]. Desde que esta hipótesis fue propuesta en 1992, ha ido sufriendo modificaciones, como la hipótesis de los oligómeros de A $\beta$ , que plantea que son las especies solubles de A $\beta$ , y no las placas, las principales responsables de la neurodegeneración, puesto que correlacionan mejor con los síntomas de la EA y su severidad [29, 30]. Como se menciona, entre las principales razones para apoyar esta hipótesis, podemos destacar que



**Figura 3.** La patología amiloide en la EA. (A) Procesamiento de la Proteína Precursora Amiloide (APP) mediante las rutas amiloidogénica y no amiloidogénica. En la vía amiloidogénica, el procesamiento del APP se lleva a cabo por la acción de BACE-1 y  $\gamma$ - secretasa, generándose los fragmentos sAPP $\beta$ , AICD y el péptido A $\beta$ . Este último se acumula en el medio extracelular, se agrega y forma las placas seniles características de la EA. (B) Hipótesis de la cascada amiloide. Según esta hipótesis, en la EA se produce un aumento de A $\beta$ 42, que da lugar a un acumulo de formas oligoméricas solubles y depósitos y placas de A $\beta$ . En consecuencia, se produce una cascada de eventos patológicos que acaban desencadenando la pérdida sináptica y muerte neuronal que causan la demencia de Alzheimer. En azul, se indican las dianas de las principales estrategias terapéuticas ensayadas en la EA.

todas las mutaciones conocidas, causantes del Alzheimer familiar (en los genes que codifican para APP, PS1 y PS2) están relacionadas con la producción y procesamiento del péptido A $\beta$ , aumentando la producción de A $\beta$ 42 con respecto a A $\beta$ 40 [31]. Además, un elevado número de personas con síndrome de Down (presentan trisomía del cromosoma 21, donde se localiza el gen para APP) padecen síntomas de EA de forma temprana (30-40 años de edad). En tercer lugar, los modelos animales transgénicos con las mutaciones humanas de EA familiar de APP y PS1 presentan placas amiloides, pérdida sináptica y algunos síntomas, como problemas de memoria, de la EA. Por otra parte, se ha demostrado que la deposición de A $\beta$  en el cerebro puede ocurrir décadas antes de que aparezcan los síntomas clínicos [32].

Por todos estos motivos, la hipótesis de la cascada amiloide ha sido ampliamente aceptada durante años por gran parte de la comunidad científica. En consecuencia, la mayoría de las estrategias terapéuticas han estado dirigidas hacia la reducción de la producción, agregación y hacia un aumento en el aclaramiento de A $\beta$  [12]. Teniendo en cuenta la ruta amiloidogénica del APP, la reducción en la producción de A $\beta$  se ha abordado, originalmente, desarrollando inhibidores o moduladores negativos de las dos principales enzimas involucradas en la ruta amiloidogénica (Figura 3). Por tanto, las dos dianas terapéuticas elegidas para el desarrollo de nuevos fármacos contra la EA han sido BACE-1 y la  $\gamma$ -secretasa. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados hasta el momento con inhibidores/moduladores de estas enzimas, a pesar de inhibir eficientemente sus actividades enzimáticas, no han desvelado una adecuada relación riesgo-beneficio. Hasta la fecha, no se ha descrito ninguna mejora neurológica de los pacientes de EA tratados con estos inhibidores en ningún ensayo clínico. Por el contrario, sí se han descrito diversas, en algunos casos graves, reacciones adversas [23, 33, 34]. Una de las múltiples razones que explicarían este fracaso farmacológico es la diversidad de sustratos distintos de ambas, BACE-1 y  $\gamma$ -secretasa, actividades enzimáticas. De manera que la inhibición no específica de dichas actividades afecta a multitud de procesos celulares esenciales en muchos órganos y sistemas, no sólo en el SNC.

Para mejorar la especificidad en los tratamientos destinados a disminuir la acumulación de

A $\beta$  se han realizado numerosos ensayos clínicos de inmunización activa y pasiva con diferentes anticuerpos monoclonales o inmunoglobulinas contra A $\beta$  [34]. Esta estrategia ha predominado en los últimos 15 años, aunque hasta la fecha, ninguno ha mostrado adecuada seguridad y/o eficacia [12]. Es interesante destacar que, aunque la mayoría de estas estrategias han sido efectivas en la disminución de la acumulación de A $\beta$ , ninguna ha aportado beneficios aparentes a nivel cognitivo a las dosis ensayadas [35]. Por ello, en los últimos años la mayoría de los estudios se está centrando en estadios preclínicos, prodrómicos o leves [33, 10]. Por tanto y a pesar de este aparente fracaso, en la actualidad hay múltiples anticuerpos monoclonales en fase III, como aducanumab, gantenerumab y BAN2401 para estadios prodrómicos o leves de EA. Otros, como crenezumab, gantenerumab, y solanezumab, se están empleando en fases preclínicas o poblaciones de riesgo [10, 12].

Por otra parte, este importante fracaso terapéutico contribuye a los múltiples argumentos contra la hipótesis de la cascada amiloide, que está siendo revisada en la actualidad. Entre estos argumentos cabría destacar, en primer lugar, el patrón en la aparición de los depósitos extracelulares de A $\beta$ , que sigue una distribución anatómica en el cerebro de los pacientes contraria (en cierto grado) a la patología Tau [36]. De hecho, existe una alta correlación neuroanatómica entre el desarrollo de la neurodegeneración con la progresión de la deposición de Tau y no con A $\beta$  [1]. Por tanto, parece que, en contra de lo defendido en la hipótesis de la cascada amiloide, en la EA las placas no son el principal agente causal de las alteraciones sinápticas, la neurodegeneración y la respuesta inflamatoria [29, 35, 30]. De hecho, existen depósitos de A $\beta$  insolubles en el parénquima cerebral y en la pared de los vasos sanguíneos cerebrales de personas sanas con edad avanzada [37]. Otro aspecto a considerar es que, a pesar de la importancia de A $\beta$  en la EA familiar, el 97-99% de los casos son esporádicos y, aunque presentan los mismos rasgos neuropatológicos y síntomas, podrían existir importantes diferencias en su etiología y evolución o proceso patológico. Por otra parte, en los modelos transgénicos para APP y PS1 no se producen ovillos neurofibrilares, no reproduciendo los rasgos patológicos de la EA en su totalidad, a pesar de presentar acúmulo de A $\beta$  [38].

En resumen, existen múltiples factores que cuestionan la validez de la hipótesis de la cascada amiloide, sugiriendo que la acumulación de A $\beta$  puede ser una consecuencia, y no la causa (al menos única), de la EA, lo cual explicaría la falta de éxito en las múltiples estrategias abordadas en esta área.

### 3. Estrategias terapéuticas basadas en la patología Tau

Otro de los sellos distintivos de la EA es la formación de los ovillos neurofibrilares, conformados por agregados de la proteína Tau. Esta proteína se encarga de la estabilización de la estructura y la dinámica de los microtúbulos neuronales, por lo que es fundamental para el transporte axonal. Además, participa en la regulación de la actividad neuronal, en la neurogénesis, y en la regulación de la insulina cerebral [39]. Estas funciones están controladas por su estado de fosforilación, el cual se ve alterado en la Enfermedad de Alzheimer. Durante la progresión de la enfermedad, Tau se hiperfosforila, se disocia de los microtúbulos y se agrega dando lugar a distintas formas de Tau soluble hiperfosforilado y a los agregados insolubles (ovillos) (Figura 1 B), que se acumulan en el soma de las neuronas y en los procesos neuríticos, produciendo en cierta medida la disfunción y muerte neuronal. De esta forma, la mayoría de los tratamientos encaminados a minimizar la patología Tau en los enfermos de Alzheimer están dirigidos a las proteínas implicadas en el estado de fosforilación y agregación de Tau [40].

Aunque actualmente no existen fármacos en ensayos clínicos en fase III dirigidos hacia este mecanismo de acción, 17 fármacos se encuentran en fase I, II o II/III [14]. Dada la implicación de la quinasa glucógeno sintasa kinasa 3 (GSK3 $\beta$ ) en la fosforilación de Tau, se han desarrollado diferentes inhibidores contra esta diana, siendo el más estudiado el cloruro de litio [41, 42]. Por otro lado, el inhibidor de GSK3 $\beta$  ANAVEX 2-73 ha presentado mejoras en la realización de tareas cotidianas en pacientes con deterioro cognitivo leve [43]. Por su parte, otras moléculas que disminuyen la agregación de Tau también están siendo evaluadas en ensayos en fase II, como LUCIDITY o Nilotinib [44]. Además, al igual que en la terapia dirigida contra A $\beta$ , existen algunos proyectos de inmunización activa o pasiva contra Tau [45].

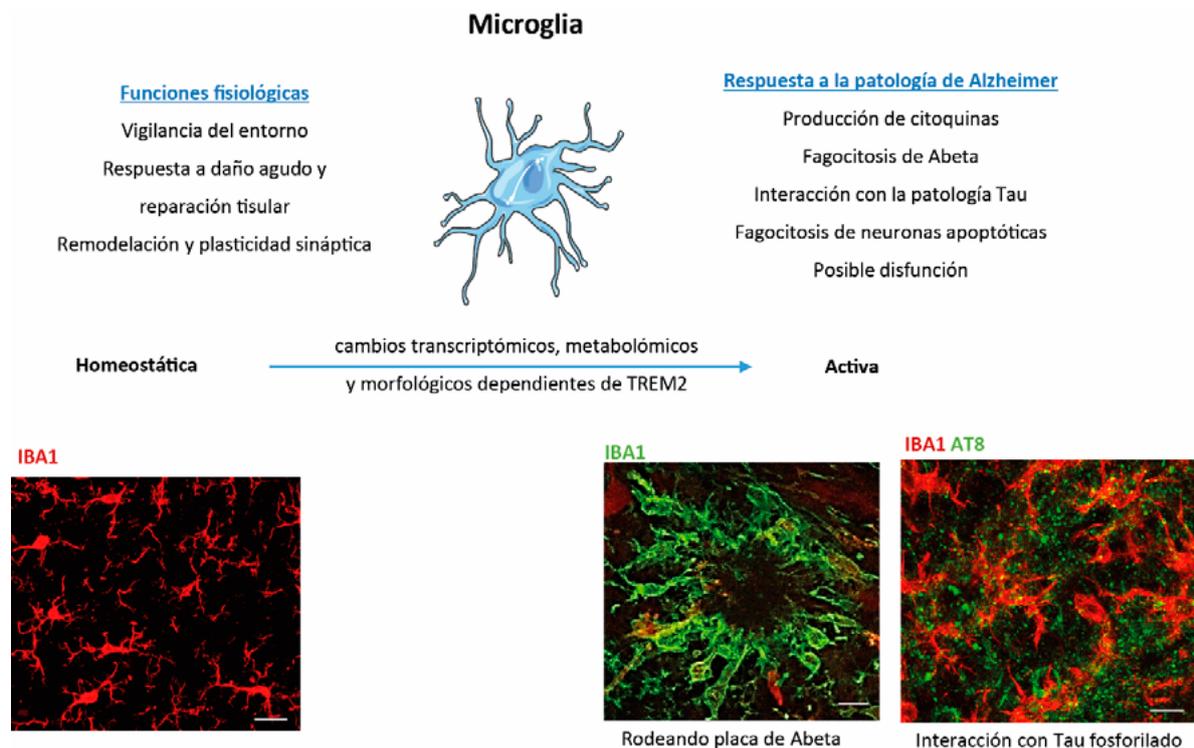
### 4. La neuroinflamación como diana terapéutica

Durante años, en la EA, se ha considerado al sistema inmune como un observador pasivo de la cascada patogénica, que simplemente respondía al daño infligido por los agregados proteicos. De hecho, la mayoría de las estrategias terapéuticas desarrolladas hasta ahora han sido dirigidas hacia la disfunción neuronal. Sin embargo, estudios recientes han realzado la importancia de otros tipos celulares en las enfermedades neurodegenerativas, que también pueden verse afectados por la progresión de la patología. De hecho, la glía se corresponde con el 80% de las células del sistema nervioso central. Recientemente, novedosas investigaciones en modelos y pacientes de EA, combinadas con “estudios masivos de secuenciación génica” han asignado a la respuesta inmune un papel mucho más activo (Figura 2), y han permitido acuñar el término de “componente celular” en la patogénesis de la EA, que hace referencia a las complejas interacciones entre neuronas, glía y vasculatura [46, 47]. Por tanto, frente a la hipótesis amiloide lineal, que no correlaciona con las observaciones clínicas, la relevancia de las interacciones entre los distintos tipos celulares como mediadores de la progresión de la patología está adquiriendo cada vez más fuerza. En esta revisión, nos centramos en las principales células gliales que median la neuroinflamación: la microglía y los astrocitos.

#### Microglia en la EA.

Las células microgliales vigilan constantemente su entorno para asegurar la homeostasis cerebral. Frente a un estímulo dañino, modifican su estado transcripcional, metabólico y morfológico hacia un fenotipo activo que elimina el agente perjudicial y restaura la lesión tisular [48]. Clásicamente, en similitud a lo que ocurre con la respuesta de macrófagos, se ha asumido que la activación microglial frente a los daños típicos de la patología de Alzheimer genera una respuesta pro-inflamatoria y neurotóxica. Sin embargo, el panorama parece ser mucho más complejo y, ante las alteraciones continuadas que se producen en la EA, el rol de la microglía no se conoce con exactitud (Figura 4) [49].

En cualquier caso, los estudios GWAS han identificado numerosos polimorfismos en genes involucrados en la respuesta microglial, asociados a la forma esporádica de la EA, como ApoE, TREM2, TYROBP o CD33 [50 - 52], que refuerzan la importancia de la población microglial en el inicio y progresión de la patología.



**Figura 4.** Principales alteraciones de la microglía en la EA. En condiciones fisiológicas, la microglía realiza diversas funciones para contribuir a la homeostasis cerebral. En la EA, interacciona con las patologías A $\beta$  y Tau y puede sufrir disfunción. Las imágenes han sido realizadas en modelos murinos no-transgénicos (microglía homeostática) y modelos murinos de EA (microglía activa); APP751SL/+ y Tau MAPT.pP301S/+; IBA1 = marcador microglial; AT8=marcador de Tau fosforilado. Barras de escala: 10  $\mu$ m.

La activación microglial asociada a procesos neurodegenerativos ha sido recientemente caracterizada gracias a estudios transcriptómicos en modelos animales. Se ha definido que, en la EA, entre otros procesos neurodegenerativos, la microglía adquiere un fenotipo asociado a enfermedad, conocido como DAM (del inglés, *disease-associated microglia*) [53, 54]. Esta activación microglial, dependiente del receptor TREM2 [55, 56], es fundamental para la contención de las placas amiloides [57] y la fagocitosis de A $\beta$  oligomérico [58]. Sin embargo, su interacción con la patología Tau, que es la que mejor correlaciona con el déficit cognitivo, es un tema de debate. Mientras algunos estudios muestran que la microglía favorece la propagación de depósitos de Tau [59], otras evidencias sugieren que la progresión de la patología Tau es independiente de la respuesta microglial [60]. Por tanto, el papel de la microglía DAM en la progresión de la EA es un tema controvertido y variará a lo largo de la enfermedad, siendo influenciado por el grado de desarrollo de las patologías A $\beta$  y Tau. Por ello, en las diferentes investigaciones realizadas, se propone tanto impulsar su actividad [54, 61], como recuperar la microglía homeostática [55, 62].

Sin embargo, los novedosos avances metodológicos que han permitido caracterizar el perfil genético de la microglía humana en la EA, HAM (del inglés, *human Alzheimer's microglia*) [63], ilustran que la firma genética HAM comparte la mitad de su perfil de expresión con la microglía obtenida de individuos controles, manifestando cambios asociados a un envejecimiento fisiológico, mientras que apenas comparte el perfil de expresión de la firma DAM. Estas diferencias podrían deberse a que, en los modelos murinos con patología amiloide y en algunos modelos con patología Tau tiene lugar una exacerbada activación microglial [64, 65], mientras que en los pacientes de Alzheimer podría no producirse un fenotipo microglial activo y resolutivo [63, 66].

De hecho, la activación microglial en muestras de hipocampo humanas postmortem parece ser limitada, restringida principalmente a los alrededores de los depósitos amiloides; y la mayoría de células microgliales parecen presentar un fenotipo disfuncional o incluso degenerativo [67].

Esta incapacidad para desarrollar sus funciones podría ser consecuencia de mutaciones en genes esenciales para su supervivencia y activación

(como Trem2) [68], de falta de disponibilidad de oxígeno por alteraciones vasculares (remitido a publicación), de la toxicidad de las especies solubles de Tau [65, 67, 69] o de repetidos estados de activación. De esta forma, cabe la posibilidad de que las células microgliales sean “víctimas” de la patología y pierdan su funcionalidad.

Así pues, la investigación en el campo se ve nuevamente retardada por las diferencias existentes entre el fenotipo microglial observado en modelos murinos transgénicos frente a los registros en muestras humanas post mortem, que presentan numerosas comorbilidades [18]. Además de la historia clínica de cada paciente, deben tenerse en cuenta las diferencias entre las distintas regiones cerebrales, aún dentro del mismo individuo. En regiones donde predomina la patología amiloide, como la corteza cerebral, la microglía podría presentar un fenotipo y función diferente a regiones donde predomina la patología Tau, como el hipocampo [66, 70]. Del mismo modo, la respuesta microglial también podría variar en función de la disponibilidad de nutrientes y oxígeno de cada región cerebral (remitido a publicación). Todo ello determinará si el papel microglial es neuroprotector o neurotóxico.

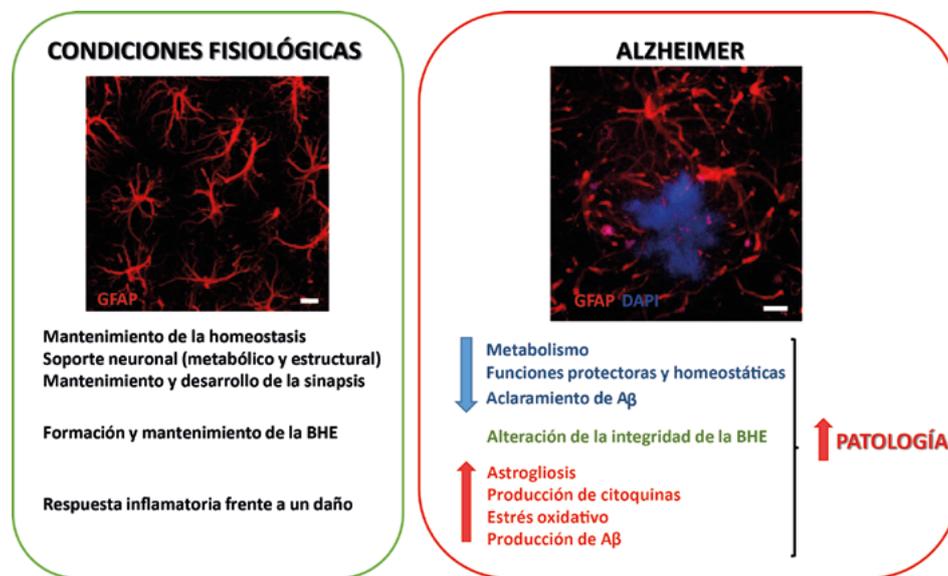
En resumen, la heterogénea respuesta microglial dependerá de la región cerebral considerada,

de la progresión de las patologías Aβ y Tau, y de las enfermedades coetáneas que presente el paciente. Esto dificulta la propuesta de dianas terapéuticas concretas, pero a su vez subraya la importancia de continuar con las investigaciones en torno a la implicación de la microglía en la EA para así proponer terapias eficaces y personalizadas.

### Astrocitos en la EA

Los astrocitos o astrogliá constituyen entre el 19 - 40% de las células gliales del SNC humano [71], donde son mediadores importantes de la respuesta neuroinflamatoria. Los astrocitos desarrollan múltiples y variadas funciones indispensables para el correcto mantenimiento y la homeostasis del SNC [72 - 74]. En condiciones fisiológicas, los astrocitos proporcionan soporte metabólico y estructural a las neuronas, captando el exceso de glutamato extracelular, proporcionando lactato como fuente de energía y regulando las sinapsis [75, 72]. Forman parte de la unidad neurovascular de la barrera hematoencefálica, y participan en la respuesta inmune en el SNC (Figura 5) [73, 75].

Sin embargo, conforme la EA progresa, también pueden producirse alteraciones patológicas en los astrocitos (Figura 5). En los pacientes de EA



**Figura 5.** Principales alteraciones de los astrocitos en la EA. Los astrocitos presentan importantes funciones para el correcto funcionamiento del SNC. Sin embargo, en la EA parece producirse una disfunción metabólica, con la consecuente pérdida de funciones protectoras y homeostáticas, así como una importante reactividad astrogliá y alteración de la barrera hematoencefálica (BHE). Todo ello, podría contribuir a la patología de Alzheimer. Las imágenes muestran astrocitos (GFAP) y placas de Aβ (DAPI) de ratones no transgénicos, para ilustrar los astrocitos en condiciones fisiológicas, y de modelos de Alzheimer APP751SL/+, donde observamos astrocitos reactivos rodeando a una placa amiloide, de forma similar a lo que ocurre en pacientes de EA. Barras de escala: 10 μm.

se produce una reactividad astrocitaria generalizada [76, 77]. Se ha propuesto que, en fases iniciales de la enfermedad, los astrocitos reactivos podrían intervenir en procesos de aclaramiento y degradación de A $\beta$ , aunque, con la progresión de la patología, estos mecanismos pueden alterarse, probablemente debido a una disfunción de los astrocitos, lo que implicaría una exacerbación de la patología [75, 78]. Los astrocitos reactivos pueden producir citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, que, junto a la microglía, participan en la respuesta neuroinflamatoria típica de la EA [75, 79].

Recientemente se ha postulado que la progresión de la EA se relaciona, desde estadios muy tempranos, con deficiencias metabólicas en el SNC [80 - 82], en las que probablemente los astrocitos activos desempeñen un papel fundamental [81, 83]. De hecho, se ha observado que el A $\beta$  afecta al metabolismo de los astrocitos [84] y a través de ellos a las funciones cognitivas [81]. Además, la disfunción metabólica también puede contribuir a la generación de A $\beta$  por parte de los propios astrocitos [83]. La atrofia y/o disfunción astrocitaria implica la reducción del soporte homeostático astrogial, con una regulación anormal de calcio y glutamato, lo que tiene graves consecuencias en la supervivencia neuronal y en la actividad funcional de las sinapsis [75, 82, 84].

Por otro lado, el cambio morfológico asociado a la activación y/o disfunción astrogial afecta a los pies de los astrocitos que forman parte de la unidad neurovascular, provocando déficits vasculares desde estadios tempranos de la EA [74, 82, 85].

En definitiva, aunque, al igual que en la microglía, sigue habiendo controversia sobre el rol de los astrocitos en la EA, parece que, en los inicios de la patología, los astrocitos poseen un papel neuroprotector. Sin embargo, con la progresión de la enfermedad, puede producirse una pérdida de sus funciones normales y/o a una ganancia de función tóxica, contribuyendo a la patología [74, 83]. Dilucidar el papel de estas células, con funciones tan importantes y variadas, resulta esencial para proponer nuevos abordajes terapéuticos, que pudiesen contribuir, al menos en parte, a frenar o paliar el avance de la EA.

#### Estrategias terapéuticas basadas en la neuroinflamación

El uso de las células gliales como posibles dianas terapéuticas se ha centrado principalmente

en tratar de frenar los efectos neurotóxicos producidos en la EA. Varios estudios observacionales han demostrado que el uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) puede retrasar el comienzo de la EA y reducir su progresión [79, 86 - 88]. En este sentido, los inhibidores de TNF $\alpha$ , como infliximab, adalimumab o golimumab están siendo valorados como terapias potenciales para la EA. Sin embargo, la baja penetración de estos fármacos a través de la barrera hematoencefálica compromete su eficacia en la EA. Otras líneas de investigación se centran en el estudio de moléculas antioxidantes, debido al aumento de estrés oxidativo producido en la EA. Actualmente, se encuentra en ensayo clínico el extracto de Ginkgo Biloba (fase II-III), que además de su poder antioxidante, mejora el flujo sanguíneo y la función cerebral [12, 14].

A pesar de los prometedores resultados de agentes antiinflamatorios y antioxidantes en investigaciones *in vitro* y con modelos de la EA, hasta el momento ha habido controversias entre los estudios observacionales y los ensayos clínicos [88, 89]. Entre las múltiples explicaciones posibles (diseño erróneo de los ensayos, intervenciones tardías, etc.) debemos incluir un conocimiento incompleto sobre el papel de las células gliales en los mecanismos fisiopatológicos de la EA. Mientras que los ensayos anteriores han asumido un rol pro-inflamatorio de la microglía y los astrocitos en la patología, nuevas evidencias cuestionan ese papel neurotóxico, descrito principalmente en modelos animales, apuntando a que en pacientes con EA, su contribución perjudicial podría deberse más bien a una falta de función protectora. Por ello, en los últimos años también se están desarrollando estrategias terapéuticas para revertir alteraciones patológicas producidas en las células gliales y recuperar su función fisiológica. En este sentido, puesto que múltiples variantes de riesgo de la EA en TREM2 producen una disminución de la activación microglial y función fagocítica, actualmente se encuentran en fase I anticuerpos monoclonales activadores de TREM2 [33].

Sin embargo, dada la gran heterogeneidad observada en la respuesta microglial, los astrocitos podrían ser preferentemente una potencial diana terapéutica. La astroglia presenta múltiples funciones esenciales para el correcto funcionamiento del SNC y en la EA participa en un amplio rango de cambios patológicos. Por tanto, una vez conocida con exactitud su función, podrían constituir una estrategia prometedora. Ac-

tualmente se investigan aproximaciones para el mantenimiento de la producción de factores neurotróficos, neurotransmisión glutamatergica y mantenimiento de la homeostasis del SNC [90]. En enero de 2020, se completó con buenos resultados la fase I del THN201 (combinación de donepezilo y mefloquina), que modula la función astrocítica y mejora la señal a acetilcolina.

Otra aproximación que está cobrando importancia en los últimos años es el estudio de la relación entre la respuesta inmune periférica y la neuroinflamación [91, 92]. De hecho, en noviembre de 2019, el Oligomanoato de sodio (GV-971) ha recibido una aprobación condicional en el tratamiento de la EA de leve a moderada en China. Aunque se desconoce su mecanismo de acción, parece que reacondiciona a la microbiota intestinal, lo cual podría limitar la contribución de la inmunidad periférica alterada en la patogénesis de la EA [93].

Por tanto, dilucidar el papel que desempeñan las células gliales y la neuroinflamación en la patología de Alzheimer resulta esencial para poder desarrollar estrategias terapéuticas eficientes que reduzcan los posibles efectos neurotóxicos y/o compensen su disfunción.

## 5. Conclusiones

En los últimos años, en la EA, las estrategias terapéuticas se han basado principalmente en las patologías amiloide y Tau, pero hasta la fecha no se ha aprobado ningún fármaco modificador de la enfermedad debido a la falta de eficacia y/o a la presencia de reacciones adversas graves. Por otro lado, la falta de traslacionalidad entre los modelos animales y los cerebros de pacientes de Alzheimer dificultan la proposición de dianas terapéuticas exitosas [18, 19]. Además, este desconocimiento sobre la progresión de la patología conlleva a la falta de marcadores biológicos en estadios preclínicos y prodrómicos, lo que da lugar a un inicio probablemente tardío de los tratamientos ensayados [20], ya que la acumulación de A $\beta$  y Tau comienza décadas antes del inicio de los síntomas.

Como consecuencia de este fracaso terapéutico, es fundamental centrar el foco en dianas alternativas a las patologías de A $\beta$  y Tau. Aunque también se han propuesto estrategias dirigidas a la neuroprotección y potenciación

de la función neuronal [14], en la mayoría de los pacientes la pérdida neuronal podría ser muy elevada cuando se diagnostica la enfermedad, siendo la recuperación neuronal y sináptica un reto demasiado desafiante. Por tanto, gracias a que diversas evidencias científicas han puesto a la microglía y a los astrocitos en el punto de mira, actualmente numerosas investigaciones van encaminadas hacia la comprensión de la participación de las células gliales en el inicio y el desarrollo de la patología de Alzheimer. Por consiguiente, las estrategias dirigidas a la actividad glial podrían suponer una opción más prometedora para frenar la EA. Especialmente, el rescate de la pérdida de función de soporte neuronal por parte de los astrocitos podría ser una diana exitosa.

Sin embargo, al ser la EA una patología con multitud de alteraciones coetáneas, que a su vez se retroalimentan entre sí [94 - 96], el tratamiento dirigido a uno de los signos probablemente no sea suficiente para enlentecer su progresión. La actuación simultánea sobre varias dianas podría ser esencial para frenar la patología, si bien esto dificulta enormemente la realización y evaluación de los ensayos clínicos. Por todo ello, es fundamental invertir y aunar esfuerzos para profundizar en los mecanismos patológicos del Alzheimer de manera que el éxito terapéutico se visualice en un futuro cercano.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), los fondos FEDER de la Unión Europea, mediante las ayudas PI15/00957 y PI18/01556 (JV), CIBERNED (CB06/05/0094 a JV); CMC y CRM han recibido financiación de las becas FPU del Ministerio español de Universidades. Este artículo se distribuye bajo los términos de *Creative Commons Attribution 4.0 International License* (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, proporcionando el crédito al autor original o fuente, el link a la licencia de *Creative Commons* (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) y la indicación de si se han realizado cambios. Las ilustraciones bajo esta licencia se muestran en la figura 1A y 4.

## Contribución de los autores

CMC y CRM contribuyeron en igual medida.

## Conflicto de interés

Sin conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

1. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent progress in Alzheimer's Disease research, part 3: diagnosis and treatment. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(3):645-65.
2. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin.* 1907;64 Band, Verlag von Georg Reimer.
3. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):207-16.
4. Calero M, Gómez-Ramos A, Calero O, Soriano E, Ávila J, Medina M. Additional mechanisms conferring genetic susceptibility to Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:138.
5. Robinson M, Lee BY, Hanes FT. Recent progress in Alzheimer's Disease research, part 2: genetics and epidemiology. *J Alzheimers Dis.* 2017;61(1):459.
6. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, Strooper B de, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet.* 2016;388(10043):505-17.
7. Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, Bis JC, Damotte V, Naj AC, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A $\beta$ , tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet.* 2019;51(3):414-30.
8. Sancesario GM, Bernardini S. Alzheimer's disease in the omics era. *Clin Biochem.* 2018;59:9-16.
9. Kumar A, Tsao JW. Alzheimer Disease. [Updated 2020 April 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
10. Atri A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. *Med Clin North Am.* 2019;103(2):263-93.
11. Kishita N, Backhouse T, Mioshi E. Nonpharmacological interventions to improve depression, anxiety, and quality of life (QoL) in people with dementia: an overview of systematic reviews. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2020;33(1):28-41.
12. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and future treatments in Alzheimer Disease: an update. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2020;12:1179573520907397.
13. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's Disease. *Brain.* 2018;141(7):1917-33.
14. Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline. *Alzheimers Dement (N Y).* 2019;5:272-93.
15. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD003154.
16. Blanco-Silvente L, Capellà D, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Castells X. Predictors of discontinuation, efficacy, and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease: meta-analysis and meta-regression of 18 randomized clinical trials involving 5004 patients. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):168.
17. Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, Rios P, Veroniki AA, Hamid JS, et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive enhancers for treating Alzheimer's Disease: systematic review and network metaanalysis. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(1):170-8.
18. Gutiérrez A, Vitorica J. Toward a new concept of Alzheimer's Disease models: a perspective from neuroinflammation. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(s1):S329-38.
19. Drummond E, Wisniewski T. Alzheimer's disease: experimental models and reality. *Acta Neuropathol.* 2017;133(2):155-75.

20. Gauthier S, Albert M, Fox N, Goedert M, Kivipelto M, Mestre-Ferrándiz J, et al. Why has therapy development for dementia failed in the last two decades? *Alzheimers Dement*. 2016;12(1):60-4.
21. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. Review of the advances in treatment for Alzheimer disease: strategies for combating  $\beta$ -amyloid protein. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína  $\beta$ -amiloide. *Neurología*. 2018;33(1):47-58.
22. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(12):4245-9.
23. Chen GF, Xu TH, Yan Y, Zhou YR, Jiang Y, Melcher K, et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin*. 2017;38(9):1205-1235.
24. Wolfe MS. Structure and function of the  $\gamma$ -secretase complex. *Biochemistry*. 2019;58(27):2953-2966.
25. Hillen H. The beta amyloid dysfunction (BAD) hypothesis for Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2019;13:1154.
26. Choi ML, Gandhi S. Crucial role of protein oligomerization in the pathogenesis of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *FEBS J*. 2018;285(19):3631-44.
27. Baranello RJ, Bharani KL, Padmaraju V, Chopra N, Lahiri DK, Greig NH, et al. Amyloid-beta protein clearance and degradation (ABCD) pathways and their role in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2015;12(1):32-46.
28. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-5.
29. Cline EN, Bicca MA, Viola KL, Klein WL. The amyloid- $\beta$  oligomer hypothesis: beginning of the third decade. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(s1):S567-S610.
30. Ricciarelli R, Fedele E. The amyloid cascade hypothesis in Alzheimer's Disease: it's time to change our mind. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(6):926-35.
31. Rosenberg RN, Lambracht-Washington D, Yu G, Xia W. Genomics of Alzheimer Disease: a review. *JAMA Neurol*. 2016;73(7):867-74.
32. Gao YL, Wang N, Sun FR, Cao XP, Zhang W, Yu JT. Tau in neurodegenerative disease. *Ann Transl Med*. 2018;6(10):175.
33. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*. 2019;179(2):312-39.
34. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(3):247-53.
35. Makin S. The amyloid hypothesis on trial. *Nature*. 2018;559(7715):S4-S7.
36. Jucker M, Walker LC. Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Ann Neurol*. 2011;70(4):532-40.
37. Rodríguez KM, Kennedy KM, Devous MD Sr, Rieck JR, Hebrank AC, Diaz-Arrastia R, et al.  $\beta$ -Amyloid burden in healthy aging: regional distribution and cognitive consequences. *Neurology*. 2012;78(6):387-95.
38. Radde R, Bolmont T, Kaeser SA, Coomaraswamy J, Lindau D, Stoltze L, et al. Abeta42-driven cerebral amyloidosis in transgenic mice reveals early and robust pathology. *EMBO Rep*. 2006;7(9):940-946.
39. Gao YL, Wang N, Sun FR, Cao XP, Zhang W, Yu JT. Tau in neurodegenerative disease. *Ann Transl Med*. 2018;6(10):175.
40. Lee HE, Lim D, Lee JY, Lim SM, Pae AN. Recent tau-targeted clinical strategies for the treatment of Alzheimer's disease. *Future Med Chem*. 2019;11(15):1845-8.

41. Hampel H, Lista S, Mango D, Nisticò R, Perry G, Avila J, et al. Lithium as a treatment for Alzheimer's Disease: the systems pharmacology perspective. *J Alzheimers Dis.* 2019;69(3):615-29.
42. Trujillo-Estrada L, Jiménez S, De Castro V, Torres M, Baglietto-Vargas D, Moreno-González I, et al. In vivo modification of Abeta plaque toxicity as a novel neuroprotective lithium-mediated therapy for Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol Commun* 2013;1(73):1-16.
43. Parmentier F, Etcheto A, Missling CU, Williams C, Afshar M. Exploring gut microbiota as a source of potential biomarkers: initial results from the ANAVEX<sup>®</sup>2-73 Alzheimer's Disease clinical study [O4-02-04]. AAIC; 2019. <http://www.arianapharma.com/wpcontent/uploads/2019/07/Anavex-Microbiota-Presentation-AAIC-July-2019-FINAL-1.pdf>.
44. Medina M. An overview on the clinical development of Tau-based therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):1-16.
45. Gauthier S, Aisen PS, Cummings J, Detke MJ, Longo FM, Raman R, et al. Non-amyloid approaches to disease modification for Alzheimer's Disease: an EU/US CTAD task force report. *J Prev Alzheimers Dis.* 2020;1-6. doi: 10.14283/jpad.2020.18.
46. De Strooper B, Karran E. The cellular phase of Alzheimer's Disease. *Cell.* 2016;164(4):603-15.
47. Prokop S, Lee VMY, Trojanowski JQ. Neuroimmune interactions in Alzheimer's disease-New frontier with old challenges? *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;168:183-201.
48. Butovsky O, Weiner HL. Microglial signatures and their role in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(10):622-35.
49. Süß P, Schlachetzki JCM. Microglia in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17(1):29-43.
50. Dansokho C, Heneka MT. Neuroinflammatory responses in Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2018;125(5):771-9.
51. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2013;45(12):1452-8.
52. Sims R, van der Lee SJ, Naj AC, Bellenguez C, Badarinarayan N, Jakobsdottir J, et al. Rare coding variants in PLCG2, ABI3, and TREM2 implicate microglial-mediated innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2017;49(9):1373-84.
53. Friedman BA, Srinivasan K, Ayalon G, Meilandt WJ, Lin H, Huntley MA, et al. Diverse brain myeloid expression profiles reveal distinct microglial activation states and aspects of Alzheimer's Disease not evident in mouse models. *Cell Rep.* 2018;22(3):832-47.
54. Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, et al. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's Disease. *Cell.* 2017;169(7):1276-1290. e17.
55. Krasemann S, Madore C, Cialic R, Baufeld C, Calcagno N, El Fatimy R, et al. The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia in neurodegenerative diseases. *Immunity.* 2017;47(3):566-581.e9.
56. Ulland TK, Song WM, Huang SC-C, Ulrich JD, Sergushichev A, Beatty WL, et al. TREM2 maintains microglial metabolic fitness in Alzheimer's Disease. *Cell.* 2017;170(4):649-663.e13.
57. Condello C, Yuan P, Schain A, Grutzendler J. Microglia constitute a barrier that prevents neurotoxic protofibrillar A $\beta$ 42 hotspots around plaques. *Nat Commun.* 2015;6:6176.
58. Mandrekar S, Jiang Q, Lee CYD, Koenigsnecht-Talboo J, Holtzman DM, Landreth GE. Microglia mediate the clearance of soluble Abeta through fluid phase macropinocytosis. *J Neurosci.* 2009;29(13):4252-62.
59. Hopp SC, Lin Y, Oakley D, Roe AD, DeVos SL, Hanlon D, et al. The role of microglia in processing and spreading of bioactive tau seeds in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2018;15(269):1-15.

60. Zhu K, Pieber M, Han J, Blomgren K, Zhang XM, Harris RA, et al. Absence of microglia or presence of peripherally-derived macrophages does not affect tau pathology in young or old hTau mice. *Glia*. 2020;68(7):1466-78.
61. Wang Y, Ulland TK, Ulrich JD, Song W, Tzaferis JA, Hole JT, et al. TREM2- mediated early microglial response limits diffusion and toxicity of amyloid plaques. *J Exp Med*. 2016;213(5):667-75.
62. Leyns CEG, Ulrich JD, Finn MB, Stewart FR, Koscal LJ, Remolina Serrano J, et al. TREM2 deficiency attenuates neuroinflammation and protects against neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(43):11524-9.
63. Srinivasan K, Friedman BA, Etxeberria A, Huntley MA, Brug MP van der, Foreman O, et al. Alzheimer's patient brain myeloid cells exhibit enhanced aging and unique transcriptional activation. *bioRxiv*. 2019;610345.
64. Jiménez S, Baglietto-Vargas D, Caballero C, Moreno-González I, Torres M, Sánchez-Varo R, et al. Inflammatory response in the hippocampus of PS1M146L/APP751SL mouse model of Alzheimer's disease: age-dependent switch in the microglial phenotype from alternative to classic. *J Neurosci*. 2008;28(45):11650-11661.
65. Romero-Molina C, Navarro V, Sánchez-Varo R, et al. Distinct microglial responses in two transgenic murine models of TAU pathology. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:421:1-12.
66. Navarro V, Sánchez-Mejías E, Jiménez S, Muñoz-Castro C, Sánchez-Varo R, Dávila JC, et al. Microglia in Alzheimer's disease: activated, dysfunctional or degenerative. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:140:1-8.
67. Sánchez-Mejías E, Navarro V, Jiménez S, Sánchez-Mico M, Sánchez-Varo R, Núñez-Díaz C, et al. Soluble phospho-tau from Alzheimer's disease hippocampus drives microglial degeneration. *Acta Neuropathol*. 2016;132(6):897-916.
68. Carmona S, Zahs K, Wu E, Dakin K, Bras J, Guerreiro R. The role of TREM2 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(8):721-30.
69. Streit WJ, Braak H, Xue QS, Bechmann I. Dystrophic (senescent) rather than activated microglial cells are associated with tau pathology and likely precede neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2009;118(4):475-85.
70. Boza-Serrano A, Ruiz R, Sánchez-Varo R, García-Revilla J, Yang Y, Jiménez-Ferrer, et al. Galectin-3, a novel endogenous TREM2 ligand, detrimentally regulates inflammatory response in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2019;138(2):251-73.
71. von Bartheld CS, Bahney J, Herculano-Houzel S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: a review of 150 years of cell counting. *J Comp Neurol*. 2016;524(18):3865–95.
72. Vasile F, Dossi E, Rouach N. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain. *Brain Struct Funct*. 2017;222(5):2017–29.
73. Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity*. 2017;46(6):957–67.
74. Pérez-Nievas BG, Serrano-Pozo A. Deciphering the astrocyte reaction in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:114.
75. Li K, Li J, Zheng J, Qin S. Reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. *Aging Dis*. 2019;10(3):664-75.
76. Chun H, Lee CJ. Reactive astrocytes in Alzheimer's Disease: a double-edged sword. *Neurosci Res*. 2018;126:44-52.
77. Serrano-Pozo A, Muzikansky A, Gómez-Isla T, Growdon JH, Betensky RA, Frosch MP, et al. Differential relationships of reactive astrocytes and microglia to fibrillar amyloid deposits in Alzheimer disease. *J Neuro-pathol Exp Neurol*. 2013;72(6):462-71.
78. Cai Z, Wan CQ, Liu Z. Astrocyte and Alzheimer's Disease. *J Neurol*. 2017;264(10):2068-74.

79. Ahmad MH, Fatima M, Mondal AC. Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches. *J Clin Neurosci*. 2019;59:6-11.
80. Gordon BA, Blazey TM, Su Y, Amrita HR, Aylin D, Flores S, et al. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):241–50.
81. Le Douce J, Maugard M, Veran J, Matos M, Jégo P, Vigneron PA, et al. Impairment of glycolysis-derived l-serine production in astrocytes contributes to cognitive deficits in Alzheimer's Disease. *Cell Metab*. 2020;31(3):503–17.
82. Verkhatsky A, Zorec R, Rodríguez JJ, Parpura V. Pathobiology of neurodegeneration: the role for astroglia. *Opera Med Physiol*. 2016;1:13–22.
83. Zulfiqar S, Garg P, Nieweg K. Contribution of astrocytes to metabolic dysfunction in the Alzheimer's disease brain. *Biol Chem*. 2019;400(9):1113-27.
84. Rodríguez-Arellano JJ, Parpura V, Zorec R, Verkhatsky A. Astrocytes in physiological aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2016;323:170-82.
85. Liu CY, Yang Y, Ju WN, Wang X, Zhang HL. Emerging roles of astrocytes in neuro-vascular unit and the tripartite synapse with emphasis on reactive gliosis in the context of Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:193.
86. Zhang C, Wang Y, Wang D, Zhang J, Zhang F. NSAID Exposure and risk of Alzheimer's Disease: an updated meta-analysis from cohort studies. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:83.
87. McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, antiinflammatory agents, and Alzheimer's disease: the last 22 years. *J Alzheimers Dis*. 2016;54:853-57.
88. Wang J, Tan L, Wang HF, Tan CC, Meng XF, Wang C, et al. Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(2):385-96.
89. Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD006378.
90. Toledano-Díaz A, Álvarez MI, Toledano A. Glial alterations in aging and Alzheimer's Disease: a novel basis to understand, prevent and treat the degenerative process. *OBM Geriatrics*. 2020;4 (2):34. doi:10.21926/obm.geriatr.2002117.
91. Tejera D, Mercan D, Sánchez-Caro JM, Hanan M, Greenberg D, Soreg H, et al. Systemic inflammation impairs microglial A $\beta$  clearance through NLRP3 inflammasome. *EMBO J*. 2019;38(17):e101064.
92. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151081.
93. Syed YY. Sodium oligomannate: first approval. *Drugs*. 2020;80(4):441-4.
94. Chen W, Abud EA, Yeung ST, Lakatos A, Nassi T, Wang J, et al. Increased tauopathy drives microglia-mediated clearance of beta-amyloid. *Acta Neuropathol Commun*. 2016;4(1):63.
95. Penke B, Szűcs M, Bogár F. Oligomerization and conformational change turn monomeric  $\beta$ -amyloid and Tau proteins toxic: their role in Alzheimer's pathogenesis. *Molecules*. 2020;25(7):1659.
96. Shin WS, Di J, Murray KA, Sun C, Li B, Bitan G, et al. Different amyloid- $\beta$  self-Assemblies have distinct effects on intracellular Tau aggregation. *Front Mol Neurosci*. 2019;12:268:1-8.

Este trabajo debe ser citado como:

Muñoz-Castro C, Romero-Molina C, Vitorica J. Redirigiendo las estrategias terapéuticas en la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Cien Farm*. 2020;1(1):18-33.