



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**Alzheimer, virus y aportaciones de las plantas
medicinales como antivirales**

Autor: Alicia Láinez Carballo

Tutor: Rubén Martín Lázaro

Convocatoria: Julio 2018

ÍNDICE

I. Resumen.....	3
II. Introducción.....	3
III. Objetivos.....	5
IV. Material y Métodos.....	5
V. Resultados.....	5
VI. Discusión.....	14
VII. Conclusiones.....	17
VIII. Bibliografía.....	18

I. RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo de demencia más prevalente en la población. Consiste en la alteración conductual y de la memoria debido a la acumulación de proteínas anómalas en las neuronas cerebrales. Para desarrollar este trabajo se ha recurrido a artículos científicos recogidos en UpToDate, PubMed y Elsevier, además de libros de bibliotecas de la Universidad Complutense de Madrid.

Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de la EA se encuentran el virus del herpes simple 1 (HSV-1), citomegalovirus (CMV), herpesvirus humano 6 (HHV-6) y virus de Epstein-Barr (EBV). El más estudiado es el HSV-1, que aumenta el depósito del péptido β -amiloide, la fosforilación de *tau*, el daño oxidativo y la inflamación cerebral. El CMV, HHV-6 y EBV también se asocian con el desarrollo de la EA. Para la prevención y tratamiento de la infección por estos virus destacan las plantas medicinales anti-HSV-1: *Terminalia chebula* Retz., *Houttuynia cordata* Thunb., *Rhododendron ferrugineum* L., *Myrothamnus flabellifolia* Welw. y *Digitalis lanata* Ehrh. El empleo de estas plantas sería una alternativa terapéutica interesante para el tratamiento de la EA pero no deben sustituir a los medicamentos.

II. INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome que se caracteriza por un deterioro del nivel cognitivo hasta llegar a la afectación de la autonomía del individuo¹. La enfermedad cursa con alteraciones de la memoria, el pensamiento y el comportamiento, además de reducirse la capacidad para realizar las actividades cotidianas².

La demencia afecta a 47 millones de personas en todo el mundo³ y si la tendencia continúa sin variaciones se prevé que la cifra ascienda a 152 millones de personas con la enfermedad en 2050². Según el World Alzheimer Report 2016 presenta un impacto económico elevado, siendo de 818.000 millones de dólares mundiales anuales³16 más adelante.

Puede presentarse de formas muy diversas, siendo la más prevalente la EA, que se calcula que representa del 50 al 70% de los casos⁴. En España 18,5 de cada 1000 habitantes eran enfermos de EA en 2015⁵ y en el año 2016 se registraron en nuestro país 14.793 defunciones debidas al alzheimer, de las cuales 10.423 fueron mujeres y 4.370 hombres, es decir, 7/10 fallecidos eran mujeres⁶.

Según el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la EA y otras demencias fueron la quinta causa de muerte en 2016, detrás de la cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la infección de las vías respiratorias inferiores, en orden decreciente de las defunciones que causaron (Figura 1).⁷



Figura 1. Las 10 principales causas de muerte en 2016. Fuente: Estimaciones de Salud Global 2016: Muertes por causa, edad, sexo, por país y por región, 2000-2016. OMS, 2016⁸.

Clasificación de las demencias⁹:

1. Demencias degenerativas¹.

1.a. Demencia como manifestación principal → EA, demencia con cuerpos de Lewi.

1.b. Demencia que puede formar parte del cuadro clínico → Enfermedad de Parkinson.

2. Demencias vasculares.

3. Otras demencias secundarias.

También puede realizarse la clasificación atendiendo a otros criterios¹⁰:

I. Etiología.

a. Primarias. Se desconoce su causa.

b. Secundarias. Su etiología es conocida y si se identifican de forma temprana algunas se pueden revertir. Son menos frecuentes que las primarias.

II. Edad de Inicio.

a. Precoz, temprana o presenil → individuos menores de 65 años. Generalmente existen antecedentes familiares, su curso es más rápido y recoge el 1% de los casos.

- b. Tardía o senil → enfermos mayores de 65 años. Se corresponde con la mayoría de casos de demencia. Suele ser esporádica y cursar lentamente.

III. OBJETIVOS

Este trabajo persigue los siguientes objetivos:

- Determinar si existe relación entre la enfermedad de Alzheimer y ciertos virus.
- Aclarar el mecanismo viral implicado en la patogénesis de la EA.
- Conocer especies vegetales con función antirretroviral y determinar cuáles son los compuestos responsables, que podrían emplearse con el fin de enlentecer el progreso de la enfermedad o incluso evitar su aparición.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos PubMed, UpToDate y Elsevier, donde se han hallado artículos científicos de relevancia. También se han obtenido dichos artículos mediante el buscador Google Académico. Además se ha recurrido a las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Instituto Nacional de Estadística (INE), Fundación de Alzheimer España (FAE), Centro de Referencia Estatal de Alzheimer de Salamanca y Confederación Española de Alzheimer (CEAFA), entre otros. Por otra parte, se han utilizado el *Manual de Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*¹¹ de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) y el libro *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias neurodegenerativas: Aspectos psicosociales*¹², de la Facultad de Medicina UCM.

V. RESULTADOS

Según las estructuras cerebrales que se ven afectadas, las demencias pueden ser²³:

a. Demencias corticales.

Debidas a cambios degenerativos en la corteza cerebral. Se caracterizan por la presencia de alteraciones de la memoria y aprendizaje, afasia, apraxia, agnosia. Su inicio es lento y progresivo. Un ejemplo es la EA.

b. Demencias subcorticales.

Consecuencia de la alteración del tálamo, estriado y ganglios basales¹³. Sus síntomas principales son alteraciones del recuerdo, del afecto y la personalidad (depresión, apatía) y problemas motores, entre otros. En este grupo se incluye la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

c. Demencias axiales.

Producidas por lesiones del hipotálamo e hipocampo principalmente, que cursan con desorientación, amnesia y graves defectos retentivos.

A. PATOGENIA DE LA EA

La EA es un tipo de demencia caracterizada por una pérdida degenerativa y progresiva de las neuronas de la corteza cerebral, lo que conduce al deterioro funcional del cerebro¹¹. Se encuadra dentro de las demencias degenerativas primarias y su origen todavía es desconocido¹⁴. Se caracteriza por la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares en diferentes regiones del cerebro, que producen la pérdida sináptica mayormente en la corteza temporal, el hipocampo y el núcleo basal de Meynert, lo que se traduce en una deficiencia de acetilcolina en el espacio sináptico¹¹.

1. Placas seniles

Son depósitos extracelulares del péptido β -amiloide ($A\beta$), una proteína que se produce por el procesamiento anómalo de la proteína precursora de amiloide (APP)¹⁵. El APP se degrada por la enzima β -secretasa en lugar de por la α -secretasa, originando los fragmentos $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$, que pueden permanecer solubles y pasar al líquido cefalorraquídeo (LCR) o agregarse formando fibras insolubles y finalmente placas seniles¹⁶(Figura 2).

Se encuentran en mayor cantidad en el hipocampo, pero también están presentes en la corteza y los núcleos límbicos. Estas placas también contienen componentes neuronales alterados, como filamentos helicoidales, lisosomas y mitocondrias¹¹.

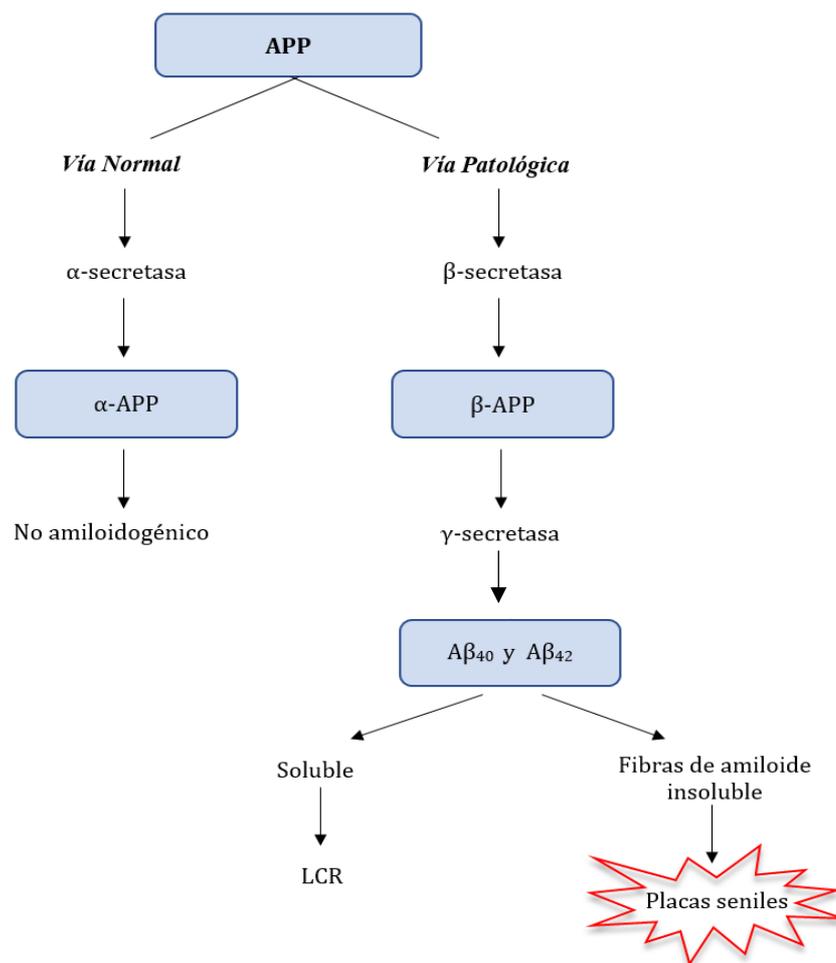


Figura 2. Procesamiento del APP y generación de placas seniles^{15,16,17}.

2. Ovillos neurofibrilares

Las marañas u ovillos neurofibrilares son acumulaciones intracelulares de filamentos anormales, cuya forma helicoidal apareada es característica de la EA; **Error! Marcador no definido.** Están formados principalmente por la proteína *tau*, que en condiciones normales está asociada a los microtúbulos y es responsable de la estabilidad del citoesqueleto. Sin embargo, en la EA se encuentra fosforilada, por lo que pierde su acción²⁶.

Las principales enzimas que intervienen en la fosforilación de *tau* son la proteín kinasa 5 ciclin-dependiente (cdk5) y la glucógeno sintasa kinasa 3b (GSK3b). Una vez hiperfosforilada se agrega formando filamentos helicoidales apareados (PHF), un componente muy importante de los ovillos neurofibrilares¹⁷. Estos ovillos pueden encontrarse sobre todo en las cortezas frontales y temporales y el hipocampo¹⁸.

Aunque la causa que origina la enfermedad no se conoce con seguridad, sí se han establecido una serie de factores de riesgo que se relacionan con la aparición de la EA¹⁹:

- Edad avanzada. La prevalencia va aumentando especialmente a partir de los 60 años pero la EA no es un proceso inherente del envejecimiento y además también aparecen casos en individuos mucho más jóvenes.
- Antecedentes familiares. Si se trata de familiares de primer grado el riesgo se incrementa 3,5 veces.
- Mutaciones: todas generan una producción excesiva de A β . Es importante señalar que aquellos sujetos con antecedentes familiares que obtengan un resultado negativo en estos factores, no están exentos de desarrollar la enfermedad.
 - Cromosoma 21, en el que se encuentra el gen codificante de APP.
 - Cromosoma 14, codifica la Presenilina. Implicado en EA familiares precoces, muy graves y de baja supervivencia.
 - Cromosoma 1, posee el gen de la Presenilina 2. Alterado en las formas familiares tardías.
- Polimorfismos del cromosoma 19. En él se encuentra el gen de la proteína APO-E, que se une a A β y también es responsable del transporte de lípidos. La isoforma E4 es la que se relaciona con un aumento del riesgo de padecer la EA y además a menor edad. Sin embargo, algunos individuos E4 positivos no desarrollan la enfermedad y algunos E4 negativo sí.

Otros factores que se relacionan con esta patología son:

- Sexo Femenino, ya que poseen mayor esperanza de vida.
- Déficit de estrógenos, que tienen acción protectora sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) al promover la liberación de mayor cantidad de acetilcolina por parte de las neuronas colinérgicas ²⁰.
- Traumatismos craneales repetidos o con pérdida del conocimiento.
- Poseer algún factor de riesgo vascular, como hipertensión arterial o diabetes.

En la patogenia del Alzheimer están implicados muchos factores, pero este trabajo se centra en analizar la influencia de diferentes virus en el desarrollo de la EA.

B. PRINCIPALES VIRUS IMPLICADOS EN LA EA

1. Herpes simple 1

El virus del herpes simple 1 (HSV-1) es un virus neurotrópico causante del herpes labial, aunque también puede producir herpes genital, propio del HSV-2. La transmisión se produce por contacto directo con las úlceras bucales o con la saliva³³, dando lugar a infecciones generalmente asintomáticas y que perduran toda la vida³³. Su prevalencia es muy elevada en la población, estimándose que llega a alcanzar el 90% a los sesenta años de vida⁴⁰.

Tras la primoinfección, el virus queda latente en las neuronas del ganglio trigeminal hasta que se presentan condiciones adecuadas para su reactivación, pudiendo ascender entonces por vía nerviosa al sistema límbico y zonas cerebrales afectadas en la EA. Diferentes estudios relacionan la infección por el HSV-1 con el desarrollo de la EA^{22,40}:

- El genoma del virus se ha detectado tanto en cerebros de individuos con EA como en aquellos que no la padecen, pero en las regiones que se ven mayoritariamente afectadas en la EA (hipocampo, corteza frontal y temporal) y no en otras.
- En el momento de la primoinfección o en las reactivaciones, los marcadores serológicos son las IgM. Se ha demostrado que la presencia de IgM anti-HSV-1 duplica el riesgo de desarrollar la EA. Sin embargo, esta relación no se ha podido establecer con las IgG.
- La presencia en el cerebro del HSV-1 y el alelo APO-ε4 aumenta el riesgo de padecer la EA en un factor de 12, ya que este alelo facilita la latencia cerebral del virus. Esto parece ocurrir porque el HSV-1 compite con la proteína por unirse a un mismo receptor y la isoforma APO-ε4 es menos competitiva, por lo que las partículas víricas pueden acceder más fácilmente al interior celular, aumentando así en número en las células²³.
- El HSV-1 se asocia con las placas seniles, pudiendo encontrarse en el 90% de las placas el 72% de todo el virus presente en el cerebro.
- La glicoproteína de la envuelta viral es similar al péptido Aβ en un 67%, lo que puede explicar que en ratones se haya observado un aumento de la producción del Aβ tras la infección con el HSV-1. Además se ha observado que la infección aumenta los niveles de la β-secretasa, primera enzima responsable de la formación del péptido Aβ, y de nicastrina, un componente del complejo proteico de la γ-secretasa, segunda enzima

implicada en la formación del péptido. La nicastrina no tiene actividad catalítica per se pero interviene en el correcto funcionamiento del complejo gamma secretasa²⁴.

- El virus induce la fosforilación de tau por el aumento de las proteínas responsables, como la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3 β).
- Tanto la infección aguda como la infección latente causan inflamación en cultivos celulares, al promover la síntesis de IL-6, cuyos niveles se correlacionan con la densidad de ovillos neurofibrilares en la EA.
- Esta infección también produce la liberación de más citoquinas, como IL-1, IL-8, TNF- α , que pueden llevar a la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y, por tanto, daño oxidativo que promueve el daño degenerativo de la EA. Se ha observado que además conduce a la acumulación del A β .

Es importante la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas frente al HSV-1 dado que han surgido muchas resistencias frente a los análogos de nucleósidos como aciclovir o penciclovir²⁵.

2. Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV), también conocido como herpesvirus humano 5, es un virus de la Familia *Herpesviridae* que causa mononucleosis infecciosa²⁶ y se transmite por contacto directo con secreciones corporales (vía oral/sexual), por vía parenteral y congénita^{27,38}. La primoinfección ocurre a edades tempranas y suele ser asintomática o manifestarse como una mononucleosis leve en inmunocompetentes. E³⁷n cuanto a la infección del SNC, es rara en presencia de un sistema inmunológico normal pero sí puede tener lugar en personas inmunocomprometidas como los infectados por el IHV o individuos sometidos a trasplantes, además de la infección congénita²⁶.

Después de la infección el virus permanece latente en los monocitos durante toda la vida del hospedador, pudiendo reactivarse en situaciones de estrés o estados de inmunodepresión, entre otras causas²⁷. La seropositividad en la población aumenta con la edad, pudiendo llegar hasta el 90% en adultos mayores de 80 años²⁸. Diferentes estudios muestran que la infección por CMV influye en el desarrollo de la EA:

- Los individuos con mayores niveles de IgG frente al CMV al comienzo del estudio, experimentaron una mayor tasa de declive cognitivo que aquellos con menor cantidad de IgG²².
- La seropositividad frente al CMV duplica el riesgo de desarrollar EA y acelera el declive cognitivo³⁹.
- Se ha observado que el CMV induce la formación de grandes cantidades de IFN- γ por parte de los linfocitos T CD8+ y los CD4+, por lo que actúa como promotor inflamatorio. Este IFN- γ junto con altos niveles de IgG frente a CMV se ha relacionado con los ovillos neurofibrilares presentes en la EA²².

3. Herpesvirus humano 6 (HHV-6)

El HHV-6 es el agente causal de la roseola o exantema súbito que tiene lugar en la infancia, pudiendo causar también invasión del SNC produciendo meningitis y encefalitis⁴⁰. El primer contacto suele ocurrir en la infancia y después el virus queda latente en el cerebro hasta que se reactiva en condiciones de inmunosupresión²².

Su prevalencia en países industrializados se encuentra entre el 72% y el 95%²⁹ pero los enfermos de EA tienen mayor presencia cerebral del virus frente a individuos sanos²². Por otra parte, el HHV-6 actúa como potenciador del daño producido por otros microorganismos, como el HSV-1 con el que coinfectaba más de la mitad de los cerebros con EA analizados en un estudio²²⁴⁰.

4. Virus de Epstein-Barr (EBV)

El EBV es un virus de la Familia *Herpesviridae* que se transmite a través de la saliva³⁰. La primoinfección de la orofaringe ocurre en la infancia en el 95% de los individuos y de manera asintomática, causando mononucleosis infecciosa en pocos inmunocompetentes. Después, el virus permanece latente durante toda la vida en los linfocitos B, pudiendo llegar a producir linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo²²⁴⁰.

Los datos que existen relacionando este virus con la EA son limitados pero estos indican que el EBV puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de esta demencia. En la detección del ADN del virus en leucocitos de sangre periférica (PBL) de individuos con EA y sujetos sanos, se observó un 45% de positivos en EA y 35% en individuos sanos. Al analizar su presencia en

los cerebros se vio que menos del 10% contenían el material genético vírico pero todos ellos eran portadores del alelo APO-ε4. Por otro lado, se ha demostrado que individuos que desarrollaron la EA durante 5 años de seguimiento tenían un nivel de IgG anti-EBV muy superior a aquellos individuos que no la desarrollaron. Sin embargo, no se ha podido demostrar la presencia significativa del virus en el cerebro²².

C. PLANTAS MEDICINALES CON ACTIVIDAD ANTIVIRAL

Las plantas medicinales poseen muchas actividades diferentes que pueden ser útiles para el desarrollo de nuevos medicamentos. La actividad antiviral es una de ellas, ya que los virus son responsables de muchas enfermedades humanas y, en ocasiones, no existe vacuna para prevenirlas o el tratamiento con los medicamentos actuales es de reducida eficacia debido a la aparición de virus resistentes⁴⁴. Frente a los principales virus que podrían intervenir en la EA, destacan las plantas medicinales con actividad anti-HSV-1³¹⁴⁴.

1. Terminalia chebula Retz.

T. chebula es una planta medicinal de la familia *Combretaceae* conocida como chebula o mirabolano índico. Su fruto seco se utiliza en la medicina tradicional india e iraní principalmente como antihelmíntico, astringente, cardiotónico, diurético y laxante³². En la Farmacopea China se recoge su uso para el tratamiento de la tos con irritación de garganta y para diarreas³³.

Su actividad antiviral se debe al elevado contenido en taninos, siendo los más activos el ácido chebulico y punicalagina. El mecanismo consiste en la afectación de las glicoproteínas del HSV-1 que interaccionan con los glucosaminoglucanos de la superficie celular, impidiendo su asociación y en consecuencia la unión a sus receptores³³⁴². Ambos taninos han mostrado ser inhibidores eficaces de la entrada del HSV-1 al interior celular y también activos frente a otros virus, como el CMV³¹. Por otra parte, la chebula también tiene actividad anticolinesterasa, antiinflamatoria y antioxidante, por lo que sería un buen recurso para el tratamiento de la EA³⁴.

2. Houltuynia cordata Thunb.

La *H. cordata*, planta camaleón o cola de lagarto chino es una hierba aromática de la familia *Saururaceae*, propia de la India y China que se utiliza tradicionalmente para

indicaciones muy variadas como la disentería, la fiebre, problemas oculares o enfermedades de la piel³⁵.

Sus propiedades antivirales se han puesto de manifiesto al emplear un extracto acuoso de las partes aéreas y se atribuyen a los flavonoides Houttuynoides A-E que han mostrado tener actividad frente al HSV-1 aunque su mecanismo es incierto³¹. Únicamente se conoce que el houttuynoide A bloquea la fusión del virus con la membrana celular en los estadios iniciales de la infección. Por otro lado, el alcaloide 4,5-dioxoaporfina denominado norcefardiona B ha demostrado ser eficaz en la inhibición de la replicación del virus³⁵.

A la actividad antiviral se suman la acción antiinflamatoria y antioxidante que pueden ser útiles en el tratamiento de la EA³⁵.

3. *Rhododendron ferrugineum* L.

R. ferrugineum también conocida como azalea o rododendro es un arbusto de la familia *Ericaceae* que se utiliza en medicina tradicional para el tratamiento de la inflamación, dolor, problemas gastrointestinales y asma entre otros usos³⁶.

El extracto acuoso de las hojas es rico en polifenoles, siendo mayoritariamente proantocianidinas, a las que se atribuye la actividad antiviral³⁶. El extracto inhibe la adsorción y penetración del HSV-1, ya que actúa sobre las proteínas de su envoltura³⁷. Entre ellas, se ve afectada la glicoproteína D, esencial para la entrada a la célula. La producción del extracto acuoso es muy económica ya que utiliza medios muy sencillos, lo cual supone una ventaja añadida a su potente actividad antiviral⁴⁸. Sin embargo, debe tenerse especial precaución por si la planta presenta grayanotoxinas, que activan canales de sodio voltaje dependientes provocando síntomas del SNC, cardíacos e intestinales^{36,47}. Su presencia puede determinarse mediante la realización de una cromatografía en capa fina o ensayos de citotoxicidad *in vitro*³⁷.

4. *Myrothamnus flabellifolia* Welw.

M. flabellifolia, conocida como “planta de la resurrección” pertenece a la familia *Myrothamnaceae* y es propia del sur de África. Sus partes aéreas se ha utilizado de forma tradicional para el tratamiento de infecciones respiratorias y enfermedades de la piel⁵⁰.

La actividad antiviral se manifiesta en su extracto enriquecido en proantocianidinas, que inhibe la adsorción y penetración del HSV-1 al interactuar con la envuelta del virus, impidiendo la unión a la célula³⁸.

5. *Digitalis lanata* Ehrh.

D. lanata es conocida como dedalera griega o delanera lanuda y pertenece a la familia *Scrophulariaceae*⁵¹. Es una planta tóxica propia de Europa oriental, cuyas hojas son ricas en glucósidos cardiotónicos como la digoxina que se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca³¹⁵¹.

Un cardenólido, el glucoevatromonosido, inhibe la replicación del HSV-1 y HSV-2 a concentraciones muy bajas⁵¹. Esto se debe a la inhibición de la síntesis de proteínas del virus, de la liberación de las nuevas partículas virales y la propagación intercelular³¹. También se sospecha que interfiere en la alteración del gradiente electroquímico³⁹.

VI. DISCUSIÓN

Los factores que promueven la aparición de la EA son cada vez más conocidos, así como la manera de prevenirlos. El papel de los virus y su mecanismo de acción aún no están completamente definidos, pero sí comienza a demostrarse su influencia en el desarrollo de esta demencia.

El más estudiado a día de hoy es el HSV-1 que influye en la aparición de la EA cuando se encuentra activo, es decir, en la primoinfección y las reactivaciones, ya que se ha observado que la presencia de IgM anti-HSV-1 duplica el riesgo. Su mecanismo es aumentar la expresión de enzimas responsables de generar proteínas anómalas, pero si se pudiera conseguir que el virus no esté activo se evitaría este proceso. Además, el HSV-1 causa inflamación cerebral y daño oxidativo, por lo que puede ser útil emplear componentes activos con actividades antiinflamatorias y antioxidantes. Sin embargo, el hecho de que con la presencia de APO-ε4 el riesgo aumente 12 veces indica que la patogenicidad del virus se potencia al combinarse con otros factores de riesgo. Por tanto, debe prestarse especial precaución a las situaciones de primoinfección y reactivaciones en aquellos individuos con otros factores de riesgo como APO-ε4.

El CMV no infecta frecuentemente el SNC salvo en casos de inmunosupresión como enfermos de IHV e individuos sometidos a trasplantes o cuando la transmisión es congénita, que podrían ser pacientes de riesgo de desarrollo de EA. No obstante, la presencia y multiplicación del CMV en el cerebro no ha sido demostrada, por lo que se deben realizar más estudios para determinar si existen áreas cerebrales afectadas. Por otro lado, se ha demostrado que la seropositividad duplica el riesgo de aparición de EA y acelera el declive cognitivo. Dado que la prevalencia del virus es muy elevada, es necesario aclarar si realmente es tanta la población en riesgo o si deben reunirse más factores para que sea más probable el desarrollo de EA. Su mecanismo consiste en aumentar la inflamación al elevar los niveles de IFN- γ , por lo que también sería útil emplear sustancias antiinflamatorias.

El HHV-6 potencia el daño neuronal debido a otros patógenos como el HSV-1, aunque se desconoce su mecanismo, lo que muestra que no actúa como factor individual. Es por ello que debe controlarse a los individuos coinfectados ya que son los que tendrán mayor riesgo de desarrollo de la EA.

En el caso del EBV, se ha observado relación entre altos niveles de IgG anti-EBV con la EA pero los datos aún son muy limitados, por lo que no es posible establecer una asociación clara. Al igual que en el caso del HSV-1, la presencia del EBV es simultánea con APO- $\epsilon 4$ lo que indica que el riesgo aumenta cuando se reúnen varios factores de riesgo.

Por otra parte, las plantas medicinales con actividad frente a estos virus son un grupo muy reducido que principalmente engloba plantas anti-HSV-1. Se consideran muy prometedoras para el desarrollo de nuevos fármacos, ya que actualmente han surgido muchas resistencias del HSV-1 frente a los análogos de nucleósidos como el aciclovir. El mecanismo de acción antiviral está bien definido, por lo que el siguiente paso sería conocer resultados en individuos enfermos para ver si es útil su empleo en esta patología, la manera de producirlo industrialmente y los costes que esto supondría.

La actividad antiviral de *T. chebula* se debe a la interacción del ácido chebulico y punicalagina con las proteínas de la envuelta del HSV-1, que impiden su entrada a la célula. Esto implica que dichos componentes son útiles cuando el virus se encuentra activo, pero no actúan durante su latencia. El hecho de que también afecte a la infección por CMV lleva a pensar que tienen alguna estructura en común que sirve como diana, sería interesante descubrir de qué se trata. Además sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes pueden reducir la

inflamación y la generación de daño oxidativo en el cerebro, lo que hace al ácido chebulico y punicalagina ser útiles para prevenir la influencia del HSV-1 en el desarrollo de la EA.

H. cordata actúa frente al HSV-1 gracias a los flavonoides Houttuynoides A-E pero solo se conoce que el tipo A actúa impidiendo la fusión del HSV-1 con la membrana celular, por lo que es necesario realizar más ensayos para determinar la función del resto de flavonoides y para conocer el mecanismo concreto del tipo A. Por otra parte, si el alcaloide norcefaradiona B es útil frente a la replicación del virus, estos componentes pueden utilizarse cuando el virus se encuentre activo.

Los polifenoles de *R. ferrugineum* tienen elevada actividad anti-HSV-1 pero al interactuar con las proteínas de unión a las células solo son activos en los estadios iniciales de la infección o reactivaciones, por lo que no se elimina el virus del organismo y se mantiene el riesgo de que en sucesivas reactivaciones se produzcan los daños que influyen en la aparición de EA. Por otra parte, la producción del extracto acuoso a partir de las hojas es muy económica, lo que podría suponer un ahorro al tratar la infección por el virus y prevenir el desarrollo de EA. Sin embargo, es necesario determinar cuáles son los componentes específicos responsables de la actividad y sus dianas, ya que podría existir una superficie común en diferentes virus que se viera afectada por dichas estructuras. También es importante determinar si la utilización de estos componentes puede dar lugar a la aparición de resistencias.

De otras plantas medicinales disponemos de menos información. Así las proantocianidinas de *M. flabellifolia* también serían útiles en estadios iniciales de la infección por HSV-1 pero se conoce muy poca información sobre su mecanismo de acción. Por el contrario, el glucoevatromonósido de *D. lanata* afecta a la replicación del HSV-1 en lugar de a la envuelta, lo que permite afectar a una diana diferente del virus.

El empleo de estas plantas medicinales podría suponer un avance en la terapéutica de la EA, especialmente en la prevención de la enfermedad y en la reducción de costes derivados del uso de los medicamentos actuales. Además podría dar lugar a una menor incidencia de reacciones adversas y de interacciones con otros medicamentos. Sin embargo, estas medidas deben ser bien explicadas a la población para que nunca se sustituya un medicamento de gran eficacia por estas alternativas de menor nivel de acción.

Por otra parte, son muchos los factores implicados en el desarrollo de la EA por lo que el uso de los principios activos de estas plantas serviría para evitar el daño producido por HSV-1 pero no excluiría el riesgo derivado de la exposición a otros factores.

VII. CONCLUSIONES

- Existe una relación entre el HSV-1, CMV, HHV-6 y el EBV y la EA. Esto implica que forman parte de su patogénesis.
- No influyen en la EA como factor individual sino en asociación con otros factores de riesgo.
- Las infecciones o reactivaciones del HSV-1 duplican el riesgo de desarrollar EA, más aún si coexiste con la isoforma APO-E4 que facilita su latencia cerebral.
- HSV-1 aumenta la formación del A β y la fosforilación de tau, incrementa la inflamación cerebral y el daño oxidativo por promover la síntesis de citoquinas.
- La seropositividad frente al CMV aumenta el riesgo de desarrollar EA porque promueve la síntesis de IFN- γ que aumenta la inflamación cerebral.
- HHV-6 potencia el daño provocado por otros microorganismos como el HSV-1.
- EBV se ha encontrado en mayor cantidad en enfermos de EA frente a individuos sanos, pero no se conoce su mecanismo de actuación.
- Existen plantas con actividad antiviral frente al HSV-1.
- La actividad de *T. chebula* anti-HSV-1 se debe al ácido chebulico y la punicalagina.
- El ácido chebulico y punicalagina interaccionan con la envuelta del virus HSV-1 impidiendo su entrada a la célula.
- Los polifenoles de *R. ferrugineum* L. y las proantocidinas de *M. flabellifolia* Welw. también impiden la entrada del HSV-1 a las células.
- El glucoevatromonosido de *D. lanata* inhibe la replicación del HSV-1 al igual que el alcaloide norcefardiona B de *H. cordata*.
- Los componentes de las plantas anteriores pueden usarse como elemento complementario de la medicación frente a la EA, en aquellos individuos con varios factores de riesgo.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07
- ² Centro de prensa de la OMS [sede web]. Organización Mundial de la Salud (OMS); 2017 [acceso 28 Mayo 2018]. Demencia [aproximadamente 8 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- ³ Prince, M., Comas-Herrera, A., Knapp, M., Guerchet, M. and Karagiannidou, M. (2016). *World Alzheimer Report 2016*. [online] London: Alzheimer's Disease International (ADI), p.iii.
- ⁴ Garcés M. Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social. Neuroalianza y Universidad Complutense de Madrid. 2016.
- ⁵ Prince, M. et al. (2013), "The Global Prevalence of Dementia: A systematic Review and Metaanalysis", *Alzheimer's and Dementia*, Vol. 9, No. 2, pag 63-75.
- ⁶ Defunciones según la causa de muerte 2016 [Internet]. Instituto Nacional de Estadística (INE). 2017 [Acceso 27 Mayo 2018].
- ⁷ Las 10 principales causas de defunción [Internet]. World Health Organization. 2018 [Acceso 29 Mayo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- ⁸ Global Health Estimates 2015: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. Geneva, World Health Organization; 2016.
- ⁹ Gómez CS, García CF. Demencias: clasificación etiológica y diferenciación cognitiva. En: Peña-Casanova J. IV Curso de neurología de la conducta y demencias; 2001.
- ¹⁰ FAE: Fundación Alzheimer España [Internet]. Madrid: FAE; 2014 [actualizado el 13 Noviembre 2015]. Clasificación de Demencias. [aprox. 9 pantallas]. Disponible en: <http://www.alzfae.org/fundacion/145>
- ¹¹ Weiner MF, Lipton AM. Manual de Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Estados Unidos: Editorial Médica Panamericana; 2009.
- ¹² Meilán JJG, Gutiérrez JMC. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias neurodegenerativas. Aspectos psicosociales. España: Elsevier España; 2017.
- ¹³ González Salvador T. Demencia cortical y subcortical. ¿Dónde está la diferencia? *Medicina Clínica*. 2000;114 (15):577-578.
- ¹⁴ Alzheimer y demencias [sede web]. Salamanca: Centro de Referencia Estatal Alzheimer; 2015 [acceso 2 de julio de 2018]. Alzheimer; La enfermedad. [aproximadamente 1 pantalla]. Disponible en: http://www.crealzheimer.es/crealzheimer_01/alzheimer_demencias/index.htm

-
- ¹⁵ Castro A, Martínez A. La Enfermedad de Alzheimer: bases moleculares y aproximaciones terapéuticas. Asociación Española de Científicos (AEC). Madrid.
- ¹⁶ Muñoz López FJ. El péptido β -amiloide: mecanismos de neurotoxicidad. Neuroprotección por antioxidantes y estrógenos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2001;36:109-16.
- ¹⁷ Bernhardt M. Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2015; 43(2): 123-132.
- ¹⁸ Mas CS, Blanch GG. Fundamentos de neurociencia. Editorial UOC; 2007
- ¹⁹ Alzheimer y demencias [sede web]. Salamanca: Centro de Referencia Estatal Alzheimer; 2015 [acceso 2 de julio de 2018]. Alzheimer; La enfermedad; Epidemiología. [aproximadamente 3 pantallas]. Disponible en: http://www.crealzheimer.es/crealzheimer_01/alzheimer_demencias/alzheimer/enfermedad/epidemiologia/index.htm
- ²⁰ Iborra RR, Pozo CC. Hormonas esteroides y procesos cognitivos. En: Sanchis SM, coordinadora. Hormonas, estado de ánimo y función cognitiva. 1ª ed. Madrid: Delta Publicaciones; 2007. p. 183-232.
- ²¹ Centro de prensa de la OMS [sede web]. Organización Mundial de la Salud (OMS); 2017 [acceso 29 Mayo 2018]. Virus del herpes simple [aproximadamente 9 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
- ²² Harris SA, Harris EA. Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease. Mancuso R, ed. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2015;48(2):319-353.
- ²³ Itzhaki RF, Wozniak MA. Herpes simplex virus type 1, apolipoprotein E, and cholesterol: a dangerous liaison in Alzheimer's disease and other disorders. *Prog Lipid Res* 2006;45:73–90.
- ²⁴ Zhang YW, Luo WJ, Wang H, Lin P, Vetrivel KS, Liao F *et al.* Nicastrin is critical for stability and trafficking but not association of other presenilin/gamma-secretase components [Internet] (abril de 2005). PMC. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(17), 17020–17026.
- ²⁵ Li T, Wu H, Chen S, Zhu Q, Gao H, Yu X *et al.* Anti-herpes simplex virus type 1 activity of Houttuynoid A, a flavonoid from *Houttuynia cordata* Thunb. *Antiviral Research.* 2017; 144: 273-280.
- ²⁶ Lurain NS, Hanson BA, Martison J, Leurgans SE, Landay AL, Bennett DA *et al.* Virological and immunological characteristics of human cytomegalovirus infection associated with Alzheimer disease. *Journal of Infectious Diseases* 2013; 208:564-72.
- ²⁷ Gámez SS, Ruiz MP, Marí JMN. Infección por citomegalovirus humano. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2014; 32(Supl 1):15-22.
- ²⁸ Barnes LL, Capuano AW, Aiello AE, Turner AD, Yolken RH, Torrey EF *et al.* Cytomegalovirus Infection and Risk of Alzheimer Disease in Older Black and White Individuals.. *The Journal of Infectious Diseases,* 2015;211(2), 230–237.
- ²⁹ <https://hera.ugr.es/tesisugr/18041218.pdf>
- ³⁰ Pérez GR, Tabora MA, Toffi A, Palonsky M, Pagotto M, Gardiol DN *et al.* Desarrollo de improntas para el diagnóstico del virus Epstein-Barr por inmunofluorescencia indirecta. *Medicina (B.Aires)* 2005; 65(4).

-
- ³¹ Lin LT, Hsu WC, Lin CC. Antiviral Natural Products and Herbal Medicines. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2014;4(1):24-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4032839/>
- ³² Lin LT, Chen TY, Chung CY, Noyce RS, Grindley TB, McCormick C *et al.* Hydrolyzable Tannins (Chebulanic Acid and Punicalagin) Target Viral Glycoprotein-Glycosaminoglycan Interactions To inhibit Herpes Simplex Virus 1 Entry and Cell-to-Cell Spread. *Journal of Virology*. 2011; 85(9): 4386-4398
- ³³ World Health Organization. *Fructus chebulae* [monografía en Internet] Suiza. 2009 [acceso 22 de junio de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16713e/s16713e.pdf#page=79>
- ³⁴ Afshari AR, Sadeghnia HR, Mollazadeh H. A Review on Potential Mechanisms of *Terminalia chebula* in Alzheimer's Disease. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2016; 2016:8964849. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749770/>
- ³⁵ Kumar M, Prasad SK, Hemalatha S. A current update on the phytopharmacological aspects of *Houttuynia cordata* Thunb. *Pharmacognosy Reviews*. 2014; 8(15):22-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3931198/>
- ³⁶ Popescu R, Kopp B. The genus *Rhododendron*: An ethnopharmacological and toxicological review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013; 147(1): 42-62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874113001177>
- ³⁷ Gescher K, Kühn J, Hafezi W, Louis A, Derksen A, Deters A *et al.* Inhibition of viral adsorption and penetration by an aqueous extract from *Rhododendron ferrugineum* L. as antiviral principle against herpes simplex virus type-1. *Fitoterapia*. 2011; 82(3): 408-413.
- ³⁸ Gescher K, Kühn J, Lorentzen E, Hafezi W, Derksen A, Deters A *et al.* Proanthocyanidin-enriched extract from *Myrothamnus flabellifolia* Welw. exerts antiviral activity against herpes simplex virus type 1 by inhibition of viral adsorption and penetration. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011; 134(2): 468-474.
- ³⁹ Bertol JW, Rigotto C, de Pádua RM, Kreis W, Monte Barardi CR, Braga FC *et al.* Antiherpes activity of glucoevatromonoside, a cardenolide isolated from a Brazilian cultivar of *Digitalis lanata*. *Antiviral Research*. 2011; 92(1): 73-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354211003573>