



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: *Porphyromonas gingivalis* como posible
agente causal de la enfermedad de Alzheimer**

Autor: Claudia Pérez Ahijón

Convocatoria: Junio del 2019

Tutor: Jesús Pla Alonso

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
OBJETIVOS.....	4
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
I) ¿Qué es el Alzheimer?.....	4
II) Teorías sobre el posible origen infeccioso del Alzheimer.....	7
III) <i>Porphyromonas gingivalis</i> y periodontitis crónica.....	8
MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
I) Teorías que postulan la conexión entre los agentes infecciosos y Alzheimer	10
II) Papel de <i>P. gingivalis</i> en la enfermedad de Alzheimer	13
III) Posibles y nuevas estrategias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer	15
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia degenerativa de origen desconocido que se inicia de manera gradual y progresiva. Se trata de una enfermedad multifactorial, heterogénea e irreversible que requiere la conjunción de factores de riesgo como la edad o sexo, factores genéticos (mutaciones en genes de presenilina y PPA, ApoE4, Síndrome de Down, historia de demencia familiar), factores ambientales y otros (trastornos cardiometabólicos, tabaquismo, traumatismos craneales, inactividad física) para su desarrollo. Sin embargo, aún se desconoce la causa de la enfermedad de Alzheimer. Este trabajo examina la hipótesis de la etiología infecciosa y resume la evidencia que asocia agentes infecciosos con la enfermedad de Alzheimer en humanos. No obstante, se postula que los posibles agentes causantes actuarían a nivel de la vía inflamatoria, causando neuroinflamación y, más tarde, deterioro cognitivo dando lugar a la enfermedad de Alzheimer. Se ha identificado a un agente infeccioso como patógeno clave en la periodontitis crónica que se ha relacionado con la enfermedad de Alzheimer. El objetivo principal es discutir la relevancia de encontrar el patógeno periodontal clave *Porphyromonas gingivalis* en cerebros con enfermedad de Alzheimer y su posible contribución a la hipótesis etiológica de esta condición de demencia. Esto nos permite proponer estrategias posibles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer como los inhibidores de molécula pequeña de las gingipaínas (principal factor de virulencia) que ayudarían a proteger al paciente del daño neuronal.

Palabras clave: *Enfermedad de Alzheimer, Factores de riesgo de la Enfermedad de Alzheimer, neuroinflamación, Porphyromonas gingivalis, gingipaínas, inhibidores de molécula pequeña de gingipaínas*

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a degenerative dementia of unknown origin that begins gradually and progressively. It is a multifactorial, heterogeneous and irreversible disease that requires the conjunction of risk factors such as age or sex, genetic factors (mutations in genes of presenilin and PPA, ApoE4, Down syndrome, history of family dementia), environmental factors and others (cardiometabolic disorders, smoking, cranial trauma, physical inactivity) for its development. However, the cause of Alzheimer's disease is still unknown. This work examines the hypothesis of infectious etiology and summarizes the evidence that associates infectious agents with Alzheimer's disease in humans. However, it is postulated that the possible causative agents would act at the level of the inflammatory pathway, causing neuroinflammation and, later, cognitive deterioration giving rise to Alzheimer's disease. An infectious agent has been identified as a key pathogen in chronic periodontitis that has been linked to Alzheimer's disease. The main objective is to discuss the relevance of finding the key periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* in brains with Alzheimer's disease and its possible contribution to the etiological hypothesis of this dementia condition. This allows us to propose possible strategies for the treatment of Alzheimer's disease such as the small molecule inhibitors of gingipains (main virulence factor) that would help protect the patient from neuronal damage.

Key words: *Alzheimer's disease, Risk factors of Alzheimer's disease, neuroinflammation, Porphyromonas gingivalis, gingipains, small molecule inhibitors of gingipains*

OBJETIVOS

1. Conocer la relación que existe entre la enfermedad de Alzheimer y posibles agentes infecciosos causales de dicha enfermedad.
2. Evaluar si la neuroinflamación producida en la enfermedad de Alzheimer es un factor desencadenante, contribuyente o secundario al trastorno neurológico.
3. Analizar el posible papel de *Porphyromonas gingivalis* como factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer
4. Analizar las hipótesis que demuestran la conexión entre *Porphyromonas gingivalis* y la enfermedad de Alzheimer
5. Analizar la posible implicación de este hallazgo en estrategias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

I) ¿Qué es el Alzheimer?

La Organización Mundial de la Salud define la enfermedad de Alzheimer (EA) como una enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida caracterizada por un deterioro progresivo de la memoria y la función cognitiva, que representa aproximadamente el 50-75% de todos los casos de demencia ^[1]. La sintomatología de la enfermedad se caracteriza principalmente por la aparición de un deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas. Al principio, los síntomas se pueden confundir con una depresión. Sin embargo, las alteraciones cognitivas progresan de una manera irremediable hasta producir una desorientación completa, con pérdida del lenguaje y de otras funciones corticales superiores ^[2].

La mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer se desarrollan después de los 50 años de edad, con un aumento progresivo de la incidencia con la edad; excepcionalmente antes de los 50 años, se puede presentar en 1 o 2% de los sujetos de 60 años, en 3 a 5% de los sujetos de 70, en el 15-20% de los sujetos de 80 años y en un tercio o la mitad de los mayores de 85 años ^[3]. La enfermedad de Alzheimer es más frecuente en la mujer que en el hombre. Esto se debe a que entre los adultos mayores sobreviven más mujeres que hombres; también podría influir la carencia de estrógenos en la mujer postmenopáusica ^[3,4].

En la enfermedad de Alzheimer se pueden dar distintas variantes, enfermedad de Alzheimer de inicio temprano o enfermedad de Alzheimer de inicio tardío dependiendo de si el comienzo de los síntomas clínicos se produce antes o después de los 65 años de edad. Además, se pueden diferenciar dos tipos de casos, los que son esporádicos y los que son de carácter hereditario ^[5]. En su mayor parte los casos son esporádicos, pero en aproximadamente el 10% de los pacientes hay un antecedente familiar de demencia.

Aunque hasta ahora la causa del Alzheimer sigue siendo desconocida, se han identificado varios factores de riesgo que parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad. El desarrollo alcanzado por la genética ha permitido demostrar la implicación de varios cromosomas en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Los cromosomas 1, 14 y 21 se asocian a formas familiares de inicio precoz. Mientras que las formas de inicio tardío aparecen ligadas a los cromosomas 12 y 19 ^[6]. Se ha establecido una relación concluyente entre las mutaciones de, al menos, cuatro locus genéticos con la enfermedad de Alzheimer en el encéfalo.

El primero de los locus se encuentra en el cromosoma 21, que hoy se sabe que codifica para una proteína denominada proteína precursora de amiloide (PPA). La PPA constituye la base de los depósitos amiloideos que se encuentran en distintas localizaciones del encéfalo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. La mutación de otros dos genes, presenilina 1 (PSN-1) y presenilina 2 (PSN-2), localizados en el cromosoma 14 y 1 respectivamente, parecen justificar una proporción mucho mayor de casos de enfermedad de Alzheimer familiar. Además, las mutaciones en los genes de las presenilinas se han asociado a una mayor producción de amiloide en el Sistema Nervioso Central (SNC) y podrían contribuir a una pérdida anómala de neuronas por apoptosis. Otro grupo de casos de enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo tardío está relacionado con la expresión del alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E, codificada en el cromosoma 19 [2]. Se ha propuesto que la ApoE intervendría en el transporte o el procesamiento de las moléculas de PPA. Se afirma que la ApoE que contiene el alelo $\epsilon 4$ se une mejor al péptido amiloide β que las demás formas de ApoE, por lo que podría potenciar la producción de fibrillas de amiloide [2]. De manera que los que contengan este tipo de apolipoproteína pueden ser más susceptibles de sufrir la enfermedad.

De igual manera, el síndrome de Down (SD), trisomía del cromosoma 21, se considera un factor de riesgo. Es la forma genética más común de discapacidad intelectual. La neuropatología del Síndrome de Down implica múltiples mecanismos moleculares, similares a la enfermedad de Alzheimer, incluida la deposición de amiloide β en placas seniles e hiperfosforilación de tau en ovillos neurofibrilares [7]. Las personas con Síndrome de Down tienen un riesgo, de por vida, de demencia superior al 90%, y ahora se reconoce que la trisomía es una forma genética de enfermedad de Alzheimer similar a las causas raras autosómicas dominantes [8].

La edad es un factor de riesgo importante para la progresión de la enfermedad de Alzheimer clínica [9]. Durante el envejecimiento, la microglía parece desarrollar defectos funcionales [10]. De manera que la edad tiene una influencia directa en la progresión y también desempeña un papel indirecto a través de comorbilidades asociadas. Otros factores de riesgo son depresión, hipertensión, obesidad, diabetes, inactividad física, tabaquismo, bajo nivel educativo [9] y otros factores ambientales que se han asociado a la enfermedad de Alzheimer en humanos [10].

Tabla 1. Factores de Riesgo			
Genéticos	Sociodemográficos	Otros	
PSN-1 y PSN-2	Edad	Tabaco	Depresión
PPA	Sexo	Inactividad física	Hipertensión
Apo $\epsilon 4$	Nivel educativo bajo	Alcohol	Diabetes
Historia familiar de demencia		Traumatismo craneal	Obesidad
Síndrome de Down			Hipercolesterolemia

Tabla 1. Factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad de Alzheimer

Se ha estimado que alrededor de un tercio de los casos de demencia y de enfermedad de Alzheimer en todo el mundo podrían atribuirse a los factores de riesgo modificables mencionados anteriormente. Tanto la mayor actividad cognitiva como el ejercicio físico han demostrado estar relacionados con una menor carga de péptido amiloide β cerebral y menos lesiones cerebrovasculares [9]. Para el resto de estos factores de riesgo, las vías de mediación no se conocen completamente, por ejemplo, si están actuando en el proceso amiloide, en las capacidades de reserva o en la vía inflamatoria [9]. Lo que sí se sabe es que estos factores de riesgo tienen una carga significativa en esta enfermedad neurodegenerativa.

Por otro lado, es importante conocer las características distintivas de la enfermedad de Alzheimer. El depósito de amiloide, derivado de la degradación de la PPA, es una característica constante de dicha patología. El producto de esta degradación, el amiloide β , es un componente principal de las placas seniles encontradas en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y, en general, aparece también en las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales [2]. Parece que las alteraciones, genéticas o adquiridas, del procesamiento de la PPA son importantes en la etiología de la enfermedad de Alzheimer [2]. Probablemente, la alteración afecta a la depuración de los péptidos amiloides β generadores de fibrillas. Lo que sí que se ha demostrado es que el péptido amiloide β es tóxico para las neuronas en cultivos celulares, pero no se ha especificado la relación entre esta actividad in vitro y las lesiones de la enfermedad de Alzheimer [2]. En la *Figura 1* se muestra la afectación neuronal y cerebral por parte de las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares característicos de la enfermedad de Alzheimer.

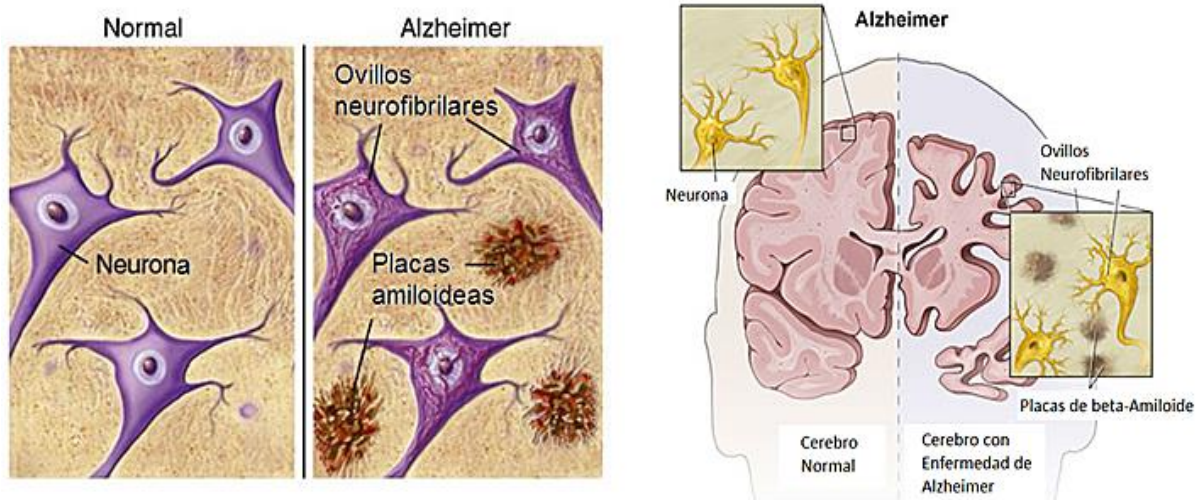


Figura 1.- Representación de las placas amiloides y ovillos neurofibrilares en cerebros con Alzheimer y cerebros clínicamente normales.

La hiperfosforilación de la proteína tau es otra pieza en el rompecabezas de la enfermedad de Alzheimer. Tau es una proteína intracelular que interviene en la organización de los microtúbulos intraaxonales. Junto al depósito de amiloide, las alteraciones del citoesqueleto son otra característica constante de la enfermedad de Alzheimer. Muchas de estas alteraciones estructurales se asocian a la acumulación de formas hiperfosforiladas de tau, cuya presencia podría interferir en el mantenimiento de los microtúbulos normales. Parece que la PPA o su producto, el amiloide β , favorecen la formación de ovillos neurofibrilares derivados de la proteína tau [2].

Por último, cabe destacar la relevancia de la neuroinflamación en esta enfermedad que se asocia a la activación de la microglía, la activación del inflammasoma, la activación del complemento y a perfiles de citoquinas alterados^[11]. Se ha visto que algunos de los componentes que participan en el proceso de inflamación promueven procesos patológicos que conducen a la enfermedad de Alzheimer^[11]. Aunque todavía no se puede afirmar definitivamente si la inflamación es una causa, un factor contribuyente o un fenómeno secundario en el trastorno. Lo que sí se sabe es que la gran complejidad de los mecanismos inflamatorios dificulta la selección o el desarrollo de terapias apropiadas para esta enfermedad^[12].

II) Teorías sobre el posible origen infeccioso del Alzheimer

La mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer no pueden ser explicados genéticamente; para estos casos se han planteado hipótesis entre las que cabe señalar las que sugieren la existencia de posibles agentes infecciosos. La relación entre las infecciones y la etiología de la enfermedad de Alzheimer, especialmente la de inicio tardío, se ha debatido continuamente durante las últimas tres décadas^[13].

A principios de la década de 1980, la viróloga molecular Ruth Itzhaki comenzó a investigar si existía una conexión causal entre las infecciones y el trastorno neurodegenerativo. Aunque la teoría aún no se ha adoptado de manera universal, en 2016 Itzhaki y otros científicos de todo el mundo publicaron un artículo de revisión que presenta evidencia del papel causal de los patógenos en la enfermedad de Alzheimer^[14]. Aún no se ha determinado exactamente cómo y de qué manera los patógenos afectan la inducción de la enfermedad de Alzheimer. Para ello, se consideran diversos mecanismos a través de los cuales diferentes infecciones, tanto clínicas como subclínicas, podrían causar o promover la progresión de la enfermedad. Varios de estos agentes, como el *Virus del herpes simple tipo 1* (HSV-1), *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* y *Borrelia burgdorferi* se asocian con decrementos neurocognitivos en humanos o en modelos animales experimentales, y se han relacionado como posibles causas de enfermedad de Alzheimer en los humanos^[10,13]. Los patógenos podrían inducir la enfermedad directamente a través de la infección del Sistema Nervioso Central (SNC) y la neuroinflamación resultante, o indirectamente a través de los diversos efectos que produce la inflamación sistémica en el cerebro. Alternativamente, los patógenos infecciosos pueden inducir una respuesta autoinmune que se dirige al cerebro, lo que resulta en neuroinflamación y posiblemente en enfermedad de Alzheimer^[10]. Aunque la inflamación no se desencadena solo por patógenos infecciosos, es típica de la mayoría de las enfermedades infecciosas. Por lo tanto, la neuropatología del Alzheimer podría ser una manifestación de una infección.

Por otra parte, la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer comienza de manera característica en sitios del SNC en particular, principalmente el *locus coeruleus*, y se extiende gradualmente a otros sitios subcorticales y corticales en una secuencia específica. Dicha neuropatología se propaga dentro de los sitios del Sistema Nervioso Central conectados anatómicamente, desde los sitios afectados a solo aquellas regiones que reciben entrada neuronal de los sitios afectados. Sin embargo, los patógenos infecciosos neurotrópicos, como por ejemplo el *Virus de varicela zoster* y *virus del herpes simple tipos 1 y 2*, pueden infectar y diseminarse dentro del sistema nervioso a través del transporte transsináptico e intraaxonal. Estos hallazgos han llevado a sugerir que la propagación secuencial de la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer refleja la diseminación de patógenos infecciosos dentro del SNC^[10].

No es nada nuevo que la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer se acompaña de un componente inflamatorio significativo en forma de microglía activada y astrocitos reactivos dentro de las placas neuríticas, así como de niveles elevados de varias citoquinas inflamatorias sistémicas y del SNC, entre ellas la IL-1, la IL-6 y el TNF- α . Este componente inflamatorio de la enfermedad de Alzheimer podría ser una manifestación de una infección ^[10].

Otro mecanismo por el cual se postula que las infecciones podrían promover la génesis de la enfermedad de Alzheimer es a través de los efectos variados de las infecciones sistémicas en el cerebro. Los estudios realizados en niños muestran que aquellos con infecciones sistémicas recurrentes muestran un deterioro cognitivo significativo en la infancia o en la vida adulta, y los que sobreviven a una sepsis grave muestran una función cognitiva significativamente peor que la población general. También hay evidencia que sugiere que las personas con enfermedad de Alzheimer experimentan tasas significativamente más altas de diversas infecciones sistémicas, lo que apoya aún más la hipótesis de que las infecciones sistémicas podrían desempeñar un papel en la causa o la promoción de la enfermedad de Alzheimer ^[10].

Otra interpretación de los datos que asocian las infecciones con la enfermedad de Alzheimer puede ser que las infecciones no son la causa principal de la enfermedad, sino que exacerban la patología naciente del SNC ya presente en el momento de la infección. El hecho de que se hayan detectado varios patógenos infecciosos en el cerebro post mortem, particularmente en áreas que muestran neuropatología, podría sugerir que los cambios neuropatológicos en el cerebro con Alzheimer hacen que las áreas afectadas sean susceptibles a las infecciones. Para apoyar esta hipótesis, Wojtowicz et al. encontraron pruebas de que las fibrillas de amiloide β sintéticas promovían la infección de células diana por virus envueltos, como el *HSV-1*. Además, existe evidencia que sugiere que la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer altera la función de la barrera hematoencefálica, lo que podría aumentar el riesgo de infecciones del SNC ^[10].

Por último, existe una evidencia emergente que nos indica que el péptido amiloide β tiene una propiedad antimicrobiana ^[11,13]. Lo cual apoya aún más la posibilidad de que la producción y el depósito de amiloide en la enfermedad de Alzheimer puedan ser inducidos por patógenos infecciosos.

El desarrollo de las distintas teorías que nos hablan sobre el posible origen infeccioso de la enfermedad de Alzheimer se llevará a cabo más adelante en el apartado de Resultados y Discusión.

III) *Porphyromonas gingivalis* y periodontitis crónica, conexión con la enfermedad de Alzheimer

P. gingivalis es una bacteria, con forma de bacilo o cocobacilo, anaerobia estricta, Gram negativa y asacarolítica cuyos principales factores de virulencia conocidos son las gingipaínas, cisteína proteasas formadas por lisina-gingipaína (Kgp), arginina-gingipaína A (RgpA) y arginina-gingipaína B (RgpB) ^[11]. Estas gingipaínas desempeñan un papel clave para la supervivencia y patogenicidad de *P. gingivalis*, participando en la colonización del huésped, la inactivación del sistema inmunitario del huésped y manipulación de la respuesta inflamatoria, la adquisición de nutrientes y la destrucción de tejidos periodontales ^[11,15], invasión y diseminación a otros sitios sistémicos, lo que conduce al fracaso para eliminar a *P. gingivalis* ^[11] (Figura 2). Además, Se ha demostrado que las gingipaínas median la toxicidad de *P. gingivalis* en células endoteliales, fibroblastos y células epiteliales ^[11].

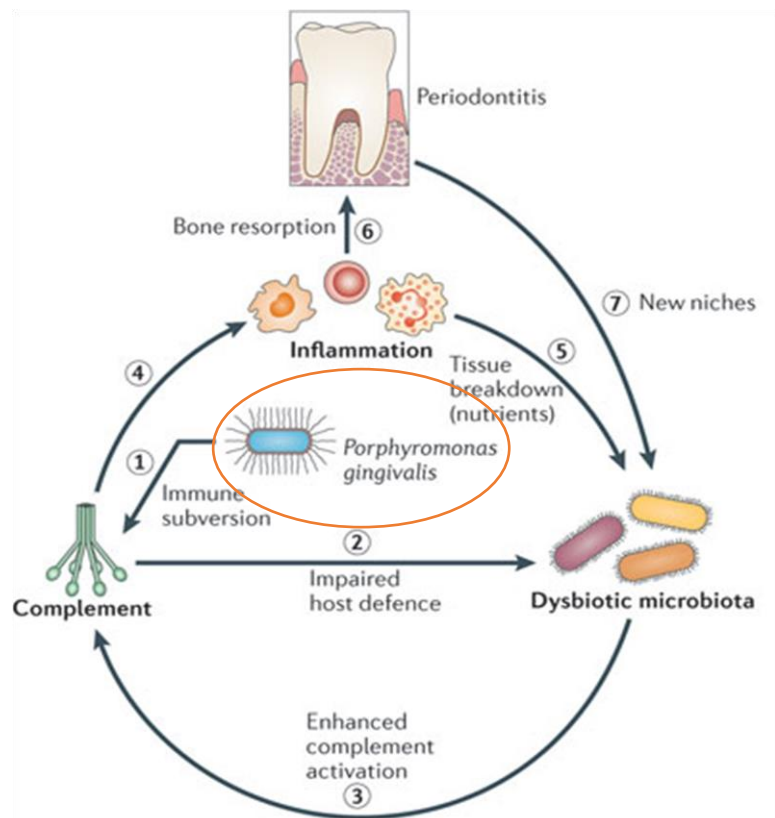


Figura 2.- Esquema sobre el papel de *Porphyromonas gingivalis* en la periodontitis crónica.

La periodontitis crónica (PC), es una enfermedad periodontal inflamatoria, una de las patologías más comunes de la cavidad oral. La periodontitis crónica involucra a los principales patógenos *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*, de entre los cuales se ha propuesto a *Porphyromonas gingivalis* como el patógeno periodontal clave en el desarrollo de esta patología periodontal [16]. Este patógeno se encuentra principalmente durante las infecciones gingivales y periodontales; sin embargo, también se puede encontrar en niveles bajos en el 25% de los individuos sanos. Poole et al. informaron que los componentes del patógeno periodontal *P. gingivalis* también se identifican en sujetos con enfermedad de Alzheimer, y esto podría ayudar a explicar las asociaciones de la periodontitis crónica con el inicio y la perpetuación de la inflamación a través de la hipótesis del patógeno clave descrita por Hajishengallis et al. [16].

Los patógenos asociados a esta enfermedad del periodonto tienen mecanismos de defensa que pueden esquivar el sistema inmune del huésped [17] para crear y mantener un entorno tóxico y rico en mediadores inflamatorios donde pueden crecer y sobrevivir. Cuando disminuye la defensa del huésped en los tejidos gingivales, el patógeno clave, *P. gingivalis*, colonizará las áreas subgingivales y posteriormente se diseminará a órganos distantes. La resistencia de esta bacteria no solo proporciona el sustento nutricional de un medio inflamatorio sostenible, sino que también permite su supervivencia continua en los nichos altamente tóxicos [16].

Tanto la presencia de *Porphyromonas gingivalis* como la de la periodontitis crónica se han identificado como factores de riesgo significativos para el desarrollo de placas de amiloide β , demencia y enfermedad de Alzheimer [11].

Las investigaciones nos han revelado que los componentes de *P. gingivalis* se identifican en sujetos con enfermedad de Alzheimer, y esto podría ayudar a explicar las asociaciones de la periodontitis con el inicio y la perpetuación de la inflamación que se produce en la enfermedad de Alzheimer [16]. Además, se cree que la infección por *P. gingivalis* actuaría en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer a través de la secreción de gingipaínas que promueven el daño neuronal [11].

La identificación de *P. gingivalis* en el Sistema Nervioso Central (SNC) recalca la importancia de los hallazgos que relacionan los genes de respuesta inmune innatos con la susceptibilidad a la enfermedad de Alzheimer, entre los cuales se incluyen TREM2, TLR4, CR1 y NLRP3 [11]. Cabe destacar la asociación entre las variantes del receptor desencadenante expresadas en las células mieloides 2 (TREM2) y la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que TREM2 regula las respuestas inflamatorias [11]. TREM1 también se ha relacionado con la patología amiloide de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo [11]. *P. gingivalis* induce la expresión del gen TREM1 y, por lo tanto, es posible que los portadores del alelo asociado a TREM1 tengan una capacidad reducida para responder a la infección por *P. gingivalis* [11]. De igual manera, se ha identificado el ADN de *P. gingivalis* en cerebros y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de sujetos vivos diagnosticados con enfermedad de Alzheimer. Con el fin de tratar y prevenir esta conocida enfermedad se han desarrollado y probado in vivo unos posibles fármacos inhibidores de gingipaínas de molécula pequeña, potentes, selectivos y penetrantes en el cerebro [11]. Los resultados indican que la inhibición de moléculas pequeñas de gingipaínas tiene el potencial de ser un modificador de la enfermedad de Alzheimer [15,18,19].

MATERIALES Y MÉTODOS

La información recogida en este trabajo se ha obtenido a partir de una búsqueda exhaustiva en portales de búsqueda de documentos científicos como Pubmed, Nature o Google Scholar. También en la revista científica online Scielo y en Science. Para ello, se han empleado las siguientes palabras clave: *Microbiome and Alzheimer's Disease, Alzheimer's Disease, Infectious Etiology of Alzheimer's Disease, Porphyromonas gingivalis and Alzheimer's disease, Gingipains, Small Molecule Inhibitors*.

Con el objetivo de incluir únicamente los conocimientos más recientes, la búsqueda se restringió a artículos publicados en los últimos 15 años. A continuación, se escogieron los artículos centrados en el papel del microbioma en las enfermedades neurodegenerativas, en concreto con la enfermedad de Alzheimer. Como otros materiales de apoyo he empleado el traductor de Google.

Una vez recopilada la información, se han destacado las partes más relevantes de cada trabajo y se han resumido siguiendo el índice presentado anteriormente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

I) Teorías que postulan la conexión entre los agentes infecciosos y la enfermedad de Alzheimer (EA)

Se deben tener en cuenta la importancia del componente genético y de los otros factores de riesgo como la edad, el bajo nivel educativo, los traumatismos craneales y trastornos cardiometabólicos entre otros.

Sin embargo, también es muy relevante el papel de los agentes infecciosos en la enfermedad de Alzheimer. En los últimos años, numerosos estudios han confirmado la relación entre diferentes infecciones microbianas, el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer [13]. Varios de estos agentes infecciosos, como el *Virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1)*, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* y *Borrelia burgdorferi*, se asocian con disfunciones cognitivas en humanos o en modelos animales experimentales y se han relacionado como posibles causantes de la enfermedad de Alzheimer en los humanos [10].

El papel de estos patógenos podría ser clave para favorecer la progresión de la enfermedad de Alzheimer y se les podría considerar un nexo de unión entre la inflamación crónica y la enfermedad de Alzheimer.

Una de las hipótesis consiste en que las infecciones crónicas virales, bacterianas y micóticas pueden ser factores causantes de la vía inflamatoria en la enfermedad de Alzheimer [13]. El SNC está altamente protegido por células endoteliales microvasculares, astrocitos y pericitos, que controlan el paso de las moléculas dentro y fuera del cerebro. Sin embargo, un amplio espectro de patógenos como virus, bacterias, hongos y protozoos, pueden obtener acceso y causar muchas enfermedades graves. El daño al SNC durante la infección provoca la liberación de mediadores inflamatorios y la activación de la respuesta inmune innata necesaria para eliminar los patógenos invasivos. Por lo tanto, los factores infecciosos serían responsables de la activación de las células gliales que producen varias moléculas inflamatorias (citoquinas como TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-18, quimioquinas y ROS) que a su vez conducen a la exacerbación de otras patologías de la enfermedad de Alzheimer [13] (Figura 3). La evidencia de modelos animales apoya esta hipótesis, de manera que se ha descubierto que la inyección de una endotoxina de origen bacteriano, lipopolisacárido, en el hipocampo del ratón desencadena una respuesta neuroinflamatoria caracterizada por la activación de la microglía, la infiltración por macrófagos y células T, la hiperfosforilación y la agregación de proteínas tau, como la neuroinflamación que se da en la enfermedad de Alzheimer.

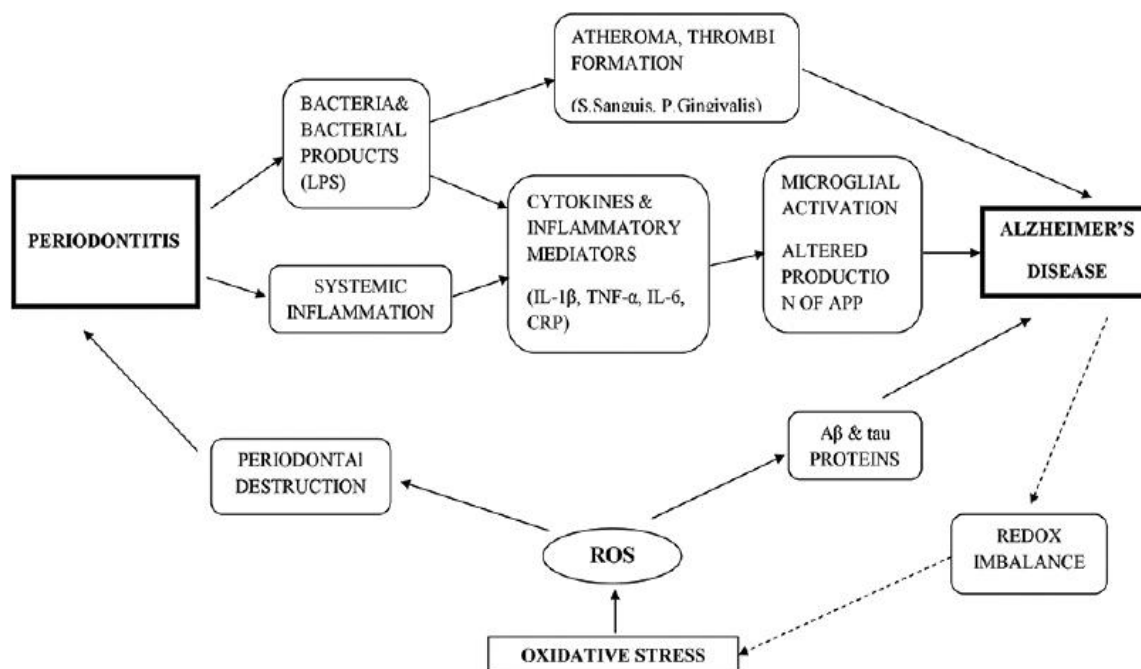


Figura 3.- Esquema sobre la relación entre la periodontitis crónica y el Alzheimer.

No obstante, gracias a un estudio se ha concluido que las moléculas bacterianas se unen a la proteína amiloide β , formando pequeños oligómeros, y encapsulando patógenos y/o sus moléculas para formar placas de amiloide. A la inversa, estos mismos péptidos amiloides β inducen la producción de anticuerpos, tanto para el péptido amiloide β como para moléculas bacterianas, lo que podría inhibir la patogénesis bacteriana, pero en el proceso podría, además, promover la formación de placa amiloide. Esto nos podría hacer pensar que las funciones del péptido amiloide β están relacionadas con los mecanismos de defensa inmune que median las respuestas intrínsecas frente a patógenos. Pero, además, el péptido amiloide β tendría la capacidad de actuar como un péptido antimicrobiano para contrarrestar las infecciones [20,21].

Como hipótesis alternativa, la neuroinflamación podría reflejar en la enfermedad de Alzheimer una respuesta autoinmune, en la que los epítomos de un patógeno infeccioso desencadenan la producción de autoanticuerpos que atacan el cerebro, produciéndose así el deterioro cognitivo y neuronal. En apoyo de esta hipótesis, se han encontrado autoanticuerpos en pacientes con enfermedad de Alzheimer, y cada vez hay más pruebas que indican que un aspecto importante de la enfermedad es la desregulación inmunológica [10]. Sin embargo, no se ha vinculado ningún patógeno específico a los autoanticuerpos en la enfermedad de Alzheimer [10]. Con lo cual, todavía no se puede afirmar definitivamente si la inflamación es una causa, un factor contribuyente o un fenómeno secundario en el trastorno.

Por otra parte, existe otra hipótesis que sugiere que la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer se propaga de una manera característica dentro del SNC. Lo realizaría gradualmente y siguiendo una secuencia específica dentro de los sitios conectados anatómicamente. Debido a que ciertos patógenos neurotrópicos pueden infectar y diseminarse mediante transporte transsináptico e intraaxonal, esto nos ha llevado a insinuar que la propagación secuencial podría ser un reflejo de la diseminación de patógenos infecciosos dentro del SNC. No obstante, la neuropatología que se propaga secuencialmente no se limita al Alzheimer, sino que también se observa en trastornos relacionados con patógenos no infecciosos, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy [10].

Además, se postula que la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer podría generar una alteración en la barrera hematoencefálica del SNC y que esta perdiese su función, lo que podría aumentar el riesgo de infecciones. Los estudios sobre esta cuestión, sin embargo, arrojaron resultados controvertidos; algunos encontraron evidencia de alteración de la barrera hematoencefálica en la enfermedad de Alzheimer, mientras que otros no [10].

Otro mecanismo por el cual las infecciones podrían promover la génesis de la enfermedad de Alzheimer es a través de los efectos variados de las infecciones sistémicas en el cerebro [10]. Se propone que los pacientes con enfermedad de Alzheimer podrían ser más susceptibles a las enfermedades infecciosas debido a los déficits cognitivos y motores asociados con la enfermedad. Sin embargo, existe evidencia que sugiere que las personas con enfermedad de Alzheimer podrían ser más susceptibles a las infecciones mucho antes del inicio de la patología [10]. Por ejemplo, el genotipo ApoE4 está fuertemente asociado con una mayor susceptibilidad y gravedad de las infecciones en la edad adulta. Se cree que ApoE4 mejora la unión y entrada de varios patógenos infecciosos en las células huésped, incluido el *VIH tipo 1*, *HSV-1* y *C. pneumoniae*. ApoE4 también se asocia con una mayor recurrencia del herpes genital y una respuesta inmune mejorada a las infecciones y sepsis. Estos hallazgos sugieren que el mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío que se asocia con ApoE4 podría resultar, en parte, a una mayor susceptibilidad a padecer la infección [10].

Muchos factores de riesgo potenciales se han implicado en la compleja epidemiología de la enfermedad de Alzheimer. No obstante, para cualquier factor de riesgo generalmente asociado con esta patología, pueden plantearse preguntas sobre si el factor es compatible con la etiología infecciosa de la enfermedad de Alzheimer ^[10]. En el caso de factores de riesgo como un estatus socioeconómico más bajo y un menor logro educativo, estos están asociados con un mayor riesgo de infecciones como tuberculosis, infecciones de transmisión sexual (incluido el *Herpesvirus*) y *H. pylori* ^[10]. Si bien se observa esta compatibilidad entre la etiología infecciosa y los factores de riesgo, estos factores de riesgo también pueden asociarse con posibles causas no infecciosas de la enfermedad de Alzheimer ^[10]. Otro grupo de factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer son los trastornos cardiometabólicos como la hipertensión, la diabetes mellitus, la obesidad y sus enfermedades vasculares predominantes. La obesidad no solo puede afectar directamente al metabolismo de maneras que afectan a la función cerebral, sino que también puede tener otras conexiones. La obesidad se asocia con un mayor riesgo de varios tipos de resultados infecciosos en adultos, incluidas infecciones en el sitio quirúrgico y nosocomial, periodontitis e infecciones de la piel, algunas de las cuales podrían volverse crónicas. Los estudios de seroprevalencia sugieren que algunas infecciones como las producidas por el *HSV-1* o el *citomegalovirus* están vinculadas a la adiposidad central, que se ha reportado como un factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer en mujeres, pero no en hombres. En general, la obesidad parece afectar a la función inmune tanto en humanos como en modelos animales, lo que probablemente aumenta el riesgo de varias infecciones adquiridas. Estos hallazgos apoyan la idea de que los trastornos cardiometabólicos estarían asociados con la patología de Alzheimer y también estarían relacionados con las infecciones, lo que apoya la hipótesis de la etiología infecciosa ^[10].

II) Papel de *P. gingivalis* en la enfermedad de Alzheimer

En este trabajo caben destacar diversas investigaciones recientes que nos han informado sobre la relación de un patógeno periodontal en concreto, *P. gingivalis*, y la enfermedad de Alzheimer y cómo algunos componentes de este patógeno actúan en la patogénesis de la enfermedad provocando daño neuronal. Se ha encontrado una carga significativa de gingipaínas, factor de virulencia principal de *P. gingivalis*, en el tejido cerebral de personas con enfermedad de Alzheimer ^[11]. Aunque también se encontró en algunos de los cerebros control sin demencia ^[11]. Esto nos podría hacer pensar que este patógeno periodontal tiene relación con la enfermedad de Alzheimer, incluso antes de que se aparezcan los síntomas que la preceden.

Se encontró también carga significativa de proteína tau. La hipótesis de que tau es un objetivo de la proteólisis de gingipaínas, nos sugiere que la patología de tau que se observa en cerebros con enfermedad de Alzheimer puede deberse a la diseminación transneuronal de *P. gingivalis* ^[11]. De esta manera, se sostiene que la proteólisis de tau, por las gingipaínas, aumentaría la tasa de producción de tau de manera compensatoria para así poder mantener la homeostasis en las neuronas que estén infectadas por *P. gingivalis* ^[11]. Gracias a este estudio se encontró una correlación altamente significativa entre la carga de gingipaínas y la carga de tau. Lo que nos demostraría que la patología de tau se correlaciona con el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer ^[11].

Del mismo modo, se han identificado genes de *P. gingivalis* en la corteza cerebral de personas con Alzheimer. Gracias a esto fue revelada la presencia del gen de rRNA 16S de *P. gingivalis* en los cerebros con neuropatología ^[11]. Para corroborar este hallazgo, se hizo un análisis de PCR para el gen hmuY, un gen altamente específico para *P. gingivalis*.

Los cerebros con enfermedad de Alzheimer y algunos de los cerebros control que fueron positivos para el gen 16S rRNA también fueron positivos para el gen hmuY. Por tanto, esto confirmó la presencia de *P. gingivalis* en el ADN cerebral [11], aunque cabe decir que no se identificaron los distintos tipos de cepas. También se identificó ADN de *P. gingivalis* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en saliva [11]. Estos descubrimientos podrían ser importantes no solo para conocer más a fondo la relación entre *P. gingivalis* y la enfermedad de Alzheimer, sino también para diagnosticar precozmente e investigar en posibles terapias para la enfermedad de Alzheimer (Figura 4).

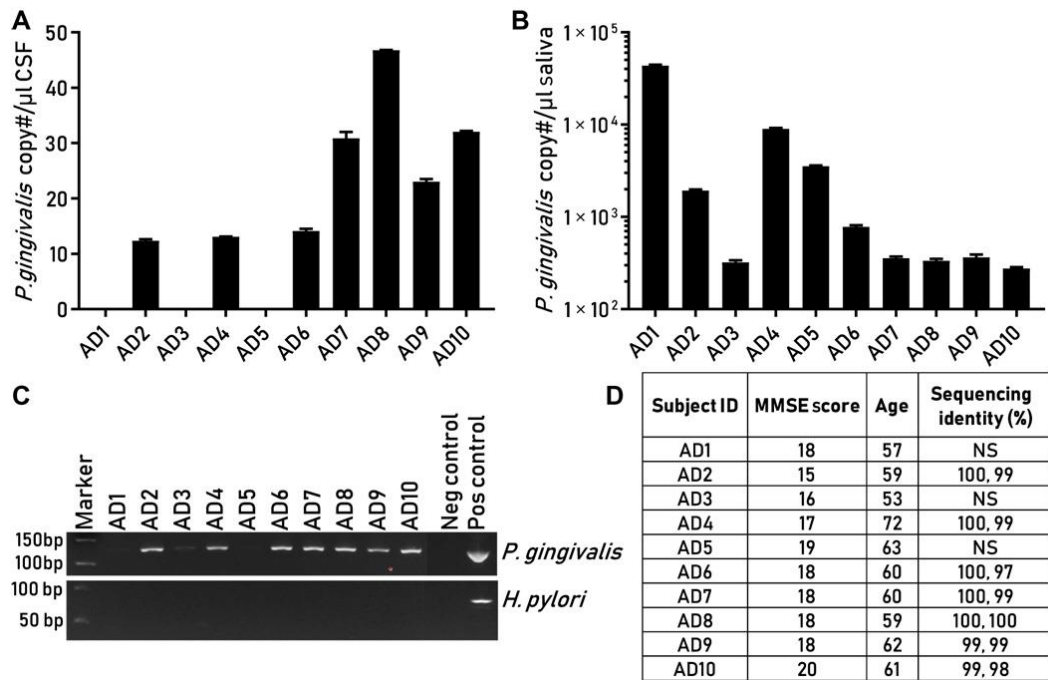


Figura 4.- Detección de *P. gingivalis* en LCR y biofluidos orales de sujetos con EA clínica [11]

Es importante la relación manifestada entre los genes de respuesta inmune innatos y la susceptibilidad a la enfermedad de Alzheimer. Cabe destacar la asociación entre las variantes del receptor desencadenante expresadas en las células mieloides 2 (TREM2) y la enfermedad de Alzheimer [11]. TREM2 regula las respuestas inflamatorias y sirve como receptor fagocítico para las bacterias. En el caso de TREM1, que comparte homología con TREM2, también se ha relacionado con la patología amiloide de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo [11]. También se ha demostrado que *P. gingivalis* induce la expresión del gen TREM1 y, por lo tanto, es posible que los portadores del alelo asociado a TREM1 tengan una capacidad reducida para responder a la infección por *P. gingivalis* [11]. Además, TREM1 es un objetivo para la proteólisis y degradación de gingipaínas, acciones que podrían inducir inflamación crónica [11]. Esto nos sugiere que los polimorfismos genéticos de los genes del sistema inmunitario innato podrían dar como resultado la eliminación defectuosa de *P. gingivalis* y de las gingipaínas del cerebro, lo que resultaría en una infección crónica de bajo nivel y neuroinflamación en individuos susceptibles [11]. Esta idea también apoyaría la hipótesis sobre la etiología infecciosa de la enfermedad de Alzheimer.

Con respecto a la neuroinflamación inducida por infección, los inflamomas, complejos multiproteínicos que actúan como sistemas de defensa inmune innata intracelular, se ha demostrado que se activan en los cerebros con enfermedad de Alzheimer^[11]. Además de eso, se ha demostrado que *P. gingivalis* modula la actividad del inflamoma^[11,22]. Investigaciones recientes indican que la formación de placa de amiloide β en el Alzheimer está conectada a la respuesta inmune innata a través de la activación del inflamoma NLRP3 en la microglía que impulsa el ensamblaje y la deposición de amiloide β ^[11]. Además, informes recientes han demostrado que las vesículas de membrana externa (OMV) de *P. gingivalis*, se internalizan rápidamente en las células de los mamíferos, donde dirigen la activación del inflamoma NLRP3 causando la muerte celular^[11]. Esta investigación sugiere que *P. gingivalis* en el cerebro humano, a través de la liberación de OMV enriquecidas en gingipainas, podría impulsar la activación del inflamoma NLRP3 y la posterior formación de placa amiloide β ^[11,23].

III) Posibles y nuevas estrategias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

No existe tratamiento efectivo concluyente para el deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer^[24]. Los objetivos actuales del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer son restaurar habilidades cognitivas y funcionales, retrasar en la medida de lo posible la progresión del deterioro^[24] y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La naturaleza multifactorial de la enfermedad de Alzheimer sugiere que las intervenciones de múltiples componentes dirigidas a varios factores de riesgo, simultáneamente, podrían ser necesarias para efectos preventivos óptimos. En las últimas tres décadas, varios estudios, la mayoría observacionales, han subrayado el papel de los factores modificables para retrasar el inicio clínico de la enfermedad de Alzheimer. Entre estos estudios, un ensayo aleatorio controlado, que demostró que un enfoque multicomponente dirigido a varios factores de riesgo relacionados con el estilo de vida en personas mayores con riesgo de demencia puede mejorar o mantener el funcionamiento cognitivo^[9].

La idea de que los agentes infecciosos podrían desempeñar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer proporciona nuevas oportunidades para la terapia contra la enfermedad de Alzheimer. En primer lugar, surge la idea de utilizar terapia antiinflamatoria. Junto con los estudios epidemiológicos, que muestran un gran beneficio del uso a largo plazo de los AINES, podríamos decir que sería beneficioso inhibir la inflamación. Sin embargo, diferentes ensayos clínicos tanto con naproxeno, corticoides y con rofecoxib, no han demostrado utilidad, además, de las dificultades que conlleva actuar sobre la vía inflamatoria en la enfermedad de Alzheimer^[25].

Por otro lado, los antioxidantes pueden ofrecer una potencial medida protectora^[24,25]. La vitamina E (tocoferol) ha demostrado disminuir el progreso de la enfermedad de Alzheimer, y se cree que, en combinación con la vitamina C (ácido ascórbico) y selenio, podría ayudar a prevenirla^[26]. Se obtuvo enlentecimiento en la progresión funcional pero no se observaron cambios a nivel cognitivo. Si bien los autores concluyeron que no existía todavía suficiente evidencia de eficacia de la vitamina E en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y se sugirieron futuros estudios^[25,27].

A pesar de que se reconocen ciertas propiedades neuroprotectoras a *Ginkgo biloba*^[24-26] existen pocos estudios metodológicamente aceptables. Los últimos ensayos mostraron resultados inconsistentes^[28], por lo que actualmente no resulta posible recomendar su utilización en la enfermedad de Alzheimer.

No obstante, se sigue estudiando su potencial para retardar la pérdida de memoria y aliviar la confusión [29]. También se sugiere que los estrógenos tienen aparentes efectos neuroprotectores [24-26] y, según algunos estudios epidemiológicos, tendrían acciones preventivas de la enfermedad de Alzheimer en mujeres postmenopáusicas ya que es en esta etapa cuando disminuyen sus niveles [25,30]. Por ello, se realizaron dos estudios que no fueron concluyentes ni mostraron efectos ni en lo cognitivo, ni en lo funcional, ni en la progresión. Por lo tanto, no cabría recomendar su utilización de momento [25,30].

También se ha considerado la utilización terapéutica de las estatinas, a propósito de la conocida relación entre factores de riesgo vascular y la enfermedad de Alzheimer [25,31]. No obstante, no ha mostrado utilidad en disminuir la incidencia de la enfermedad [25]. Si bien se ha observado que puede beneficiar a todos los sujetos con enfermedad de Alzheimer y puede ser más beneficioso en sujetos con un genotipo ApoE4. Por otra parte, y vinculado también con factores de riesgo vascular, un estudio efectuado con un suplemento de folatos [32] y cobalamina mejoró la cognición en individuos con demencia leve y homocisteína plasmática elevada. Hecho que permite recomendar como beneficiosos dichos suplementos en casos de pacientes con demencia leve [25].

De igual modo, ha surgido una asociación, todavía controvertida, entre cobre, hierro y zinc y la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer [25,33]. Se ha publicado recientemente un estudio con clioquinol, un agente quelante que inhibe la unión del zinc y del cobre al amiloide β . Se encontró en una pequeña muestra de pacientes una significativa disminución de los niveles plasmáticos de esta proteína y una mejoría del rendimiento. No obstante, otros estudios *in vivo* muy recientes, sugieren más bien un efecto terapéutico del cobre, por lo que expertos aconsejan la realización de ensayos terapéuticos con suplementos de cobre en la enfermedad de Alzheimer [25].

Finalmente, tratando el caso particular de *Porphyromonas gingivalis*, diversos estudios nos indican que las gingipaínas son objetivos prometedores para el desarrollo de inhibidores que podrían usarse como estrategias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [11,18]. En uno de los estudios se desarrollaron un conjunto de inhibidores de gingipaínas de molécula pequeña, reversibles e irreversibles, potentes y selectivos, con el objetivo de frenar el daño neuronal. Algunos de estos inhibidores que se desarrollaron fueron COR119, COR286 y COR271. Los inhibidores COR286 y COR271 bloquean la muerte celular inducida por *P. gingivalis* de manera dependiente de la concentración [11]. Además, el inhibidor COR271 redujo significativamente la carga bacteriana en el cerebro al igual que COR286 y se apreció una reducción de la pérdida de interneuronas Gad67+, un tipo de neuronas dañadas en la enfermedad de Alzheimer.

Por otro lado, el tratamiento con COR388 ha demostrado efectos sobre las cargas de *P. gingivalis*, de péptido amiloide β 1-42 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF α) en el tejido cerebral que fueron disminuidas significativamente. Se completaron los estudios en investigación para la aplicación de nuevos fármacos, que permitieron el uso de COR388, y el compuesto se encuentra actualmente en estudios clínicos [11]. Los datos actuales indican que el tratamiento con un inhibidor de gingipaína, potente y selectivo, reducirá la infección por *P. gingivalis* en el cerebro y retardará o evitará una mayor neurodegeneración y acumulación de patología en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Sin embargo, se requieren más estudios complementarios futuros que permitan el desarrollo óptimo de estas posibles estrategias terapéuticas.

CONCLUSIONES

Para finalizar el trabajo, se establecen una serie de conclusiones en base a los objetivos que se han establecido para el desarrollo del mismo.

- Las infecciones posiblemente desempeñen un papel importante en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Agentes infecciosos como *HerpesVirus*, *H. pylori*, *C. pneumoniae* o *B. burgdorferi* se asocian con disminuciones cognitivas y como posibles causas de la enfermedad de Alzheimer. Estos patógenos actuarían a través de la vía inflamatoria, es decir, llegarían a SNC provocando daño y, de esta manera, se liberarían una serie de mediadores inflamatorios que resultarían en neuroinflamación, daño cognitivo y enfermedad de Alzheimer. Se sugiere que el sistema inmunitario innato contribuye en la aparición de la enfermedad. Por lo tanto, se podría concluir en que se puede tratar de una desregulación inmunológica.
- Ya se conocía la importancia de la neuroinflamación en la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, a pesar de todos los estudios que se han realizado, aún no se sabe con certeza si la inflamación es un factor causante, contribuyente o secundario a la enfermedad de Alzheimer.
- Se ha analizado la relación entre *P. gingivalis*, causante principal de la periodontitis crónica, y la enfermedad de Alzheimer. Evidencias de esta relación son la identificación de antígenos de gingipaínas, ADN de *P. gingivalis* en cerebros diagnosticados con demencia e identificación de ADN en LCR y saliva de pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer. Por un lado, estos hallazgos podrían servir para el diagnóstico diferencial y precoz del trastorno. Y, por otro lado, los hallazgos nos podrían servir para establecer nuevas estrategias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- La infección cerebral con *P. gingivalis* no es el resultado de una higiene dental deficiente ni tampoco una consecuencia de la etapa tardía de la enfermedad. Se trataría de un acontecimiento temprano que podría explicar la patología en individuos de mediana edad antes del deterioro cognitivo.
- Como último objetivo, se ha analizado la implicación de estos hallazgos en posibles estrategias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. De momento no existe un tratamiento eficaz que frene el deterioro cognitivo y funcional de la enfermedad de Alzheimer. Por lo que la diana actual del tratamiento consiste en retrasar el deterioro, mejorar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por ello, una serie de estrategias prometedoras son el uso de antioxidantes (Vitamina E), neuroprotectores (*Ginkgo Biloba*, estrógenos), estatinas, suplementos de folato y cobalamina y suplementos de hierro, zinc y cobre. Sin embargo, aún faltan muchos estudios futuros que permitan el desarrollo y la utilización de estas terapias. Uno de los métodos más prometedores es la inhibición del factor de virulencia para el tratamiento de *P. gingivalis*.

Además, se demuestra que la administración de inhibidores de gingipaínas de molécula pequeña bloquea la neurodegeneración que inducen las gingipaínas. No solo eso, sino que también reduce en gran medida la carga de *P. gingivalis* en el cerebro de ratones y disminuye la respuesta del huésped a la infección cerebral, es decir, actuarían como posibles agentes neuroprotectores. En este caso, también se requieren más estudios que permitan el desarrollo de estas nuevas estrategias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Llibre Rodríguez Juan de J., Guerra Hernández Milagros A. Enfermedad de Alzheimer: Situación actual y estrategias terapéuticas. *Rev.cubana med.* [Internet].1999 Jun [citado 01 Mayo 2019]; 38(2):134-142.Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475231999000200007&lng=es
2. Kumar Vinay, Cotran Ramzy S, Robbins Stanley. Sistema Nervioso Central. En: Elsevier España S.A. Patología Humana.7a Ed. España: Elsevier; 2004. p.841-843
3. Donoso Archibaldo. Alzheimer's disease. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* [Internet]. 2003 Nov [citado 01 Mayo 2019]; 41(Suppl2):13-22.Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071792272003041200003&lng=es
4. Bettegowda C. A Window of Opportunity for Alzheimer's Disease. *Science Translational Medicine.*2012;4(148):148-150. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4076427/>
5. Parquet, Carlos Alberto et al. La enfermedad de Alzheimer. *Revista de posgrado de la Vía Cátedra de Medicina.* 2007; 175:9-10.
6. Gra Menéndez Silvia, Padrón Pérez Noel, Llibre Rodríguez Juan de Jesús. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2002 Dic [citado 01 Mayo 2019];21(4):253-261. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002002000400006&lng=es
7. Strydom A, Coppus A, Blesa R, Danek A, Fortea J, Hardy J et al. Alzheimer's disease in Down syndrome: An overlooked population for prevention trials. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions.* 2018; 4:703-713. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30581976>
8. Barone E, Head E, Butterfield D, Perluigi M. HNE-modified proteins in Down syndrome: Involvement in development of Alzheimer disease neuropathology. *Free Radical Biology and Medicine.*2017;111:262-269. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639937/>
9. Dubois B, Hampel H, Feldman H, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia.*2016;12(3):292-323.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27012484>
10. Mawanda F, Wallace R. Can Infections Cause Alzheimer's Disease? *Epidemiologic Reviews.*2013;35(1):161-180. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23349428>
11. Dominy S, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances.* 2019;5(1): eaau3333. Disponible en: <https://advances.sciencemag.org/content/5/1/eaau3333>

12. Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer Disease--A Brief Review of the Basic Science and Clinical Literature. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2011;2(1): a006346-a006346. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315714>
13. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*. 2017;15(7):996-1009. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652018/>
14. Vojdani A, Vojdani E, Saidara E, Kharrazian D. Reaction of Amyloid- β Peptide Antibody with Different Infectious Agents Involved in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;63(2):847-860. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29689721>
15. Guo Y, Nguyen K, Potempa J. Dichotomy of gingipains action as virulence factors: from cleaving substrates with the precision of a surgeon's knife to a meat chopper-like brutal degradation of proteins. *Periodontology* 2000. 2010;54(1):15-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20712631>
16. Singhrao S, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26063967>
17. Ramos Perfecto D, Moromi Nakata H, Martínez Cadillo E. Porphyromonas gingivalis: patógeno predominante en la periodontitis crónica. *Odontología Sanmarquina*. 2014;14(1):34-38. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/307142979_Porphyrmonas_gingivalispatogeno_predominante_en_la_periodontitis_cronica
18. Curtis M, Aduse Opoku J, Rangarajan M, Gallagher A, Sterne J, Reid C et al. Attenuation of the Virulence of Porphyromonas gingivalis by Using a Specific Synthetic Kgp Protease Inhibitor. *Infection and Immunity*. 2002;70(12):6968-6975. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC132948/>
19. Kadowaki T. Suppression of Pathogenicity of Porphyromonas gingivalis by Newly Developed Gingipain Inhibitors. *Molecular Pharmacology*. 2004;66(6):1599-1606. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361547>
20. Kumar D, Choi S, Washicosky K, Eimer W, Tucker S, Ghofrani J et al. Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*. 2016;8(340):340ra72-340ra72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27225182>
21. Venegas C, Kumar S, Franklin B, Dierkes T, Brinkschulte R, Tejera D et al. Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nature*. 2017;552(7685):355-361. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29293211>
22. Olsen I, Yilmaz Ö. Modulation of inflammasome activity by Porphyromonas gingivalis in periodontitis and associated systemic diseases. *Journal of Oral Microbiology*. 2016;8(1):30385. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4744328/>
23. Montaña Estrada Luis Felipe, Fortoul Van der Goes Teresa I, Rendón Huerta Erika Patricia. ¿Qué son los inflamomas? El NLRP3. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* [Internet]. 2017 Feb [citado 04 Mayo 2019]; 60(1):42-49. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002617422017000100042&lng=es

24. Pérez Martínez Víctor T. Demencia en la enfermedad de Alzheimer: un enfoque integral. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2005 Ago [citado 04 Mayo 2019] ; 21(3-4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252005000300017&lng=es
25. Fuentes G Patricio, Slachevsky Ch Andrea. Enfermedad de Alzheimer: Actualización en terapia farmacológica. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2005 Feb [citado 04 Mayo 2019]; 133(2):224-230. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872005000200012&lng=es
26. Herrera Rivero M, Hernández Aguilar M, Manzo Denes J, Aranda Abreu G. Enfermedad de Alzheimer: inmunidad y diagnóstico. *Revista de Neurología*. 2010;51(03):153.
27. Farina N, Llewellyn D, Isaac M, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418065>
28. Yang G, Wang Y, Sun J, Zhang K, Liu J. Ginkgo Biloba for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2015;16(5):520-528. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268332>
29. Zhang J, Wang J, Zhou G, Tan Y, Tao H, Chen J et al. Studies of the Anti-amnesic Effects and Mechanisms of Single and Combined Use of Donepezil and Ginkgo Ketoester Tablet on Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:1-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30911351>
30. Depypere H, Vierin A, Weyers S, Sieben A. Alzheimer's disease, apolipoprotein E and hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2016; 94:98-105. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27823753>
31. Geifman N, Brinton R, Kennedy R, Schneider L, Butte A. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2017;9(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212683>
32. Chen H, Liu S, Ji L, Wu T, Ji Y, Zhou Y et al. Folic Acid Supplementation Mitigates Alzheimer's Disease by Reducing Inflammation: A Randomized Controlled Trial. *Mediators of Inflammation*. 2016; 2016:1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4909909/>
33. Schrag M, Mueller C, Oyoyo U, Smith M, Kirsch W. Iron, zinc and copper in the Alzheimer's disease brain: A quantitative meta-analysis. Some insight on the influence of citation bias on scientific opinion. *Progress in Neurobiology*. 2011;94(3):296-306. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21600264>