



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD

COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**¿ES EL ALZHEIMER UNA PATOLOGÍA
ÚNICA PARA LA ESPECIE HUMANA?**

Autor: Verónica Ramos Romacho

Tutor: Dra. M^a Jesús Osset Gasque

Convocatoria: Febrero 2018

INDICE

1. RESUMEN.....	3
Abstract.....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	4
2.1. ¿Qué es el Alzheimer?	4
2.2. Sintomatología.....	5
2.3. Diagnóstico.....	5
2.4. Mecanismos fisiopatológicos del Alzheimer.....	6
2.5. Clasificación del Alzheimer.....	10
3. OBJETIVOS.....	11
4. METODOLOGÍA.....	11
5. RESULTADOS.....	12
5.1 ¿Por qué la EA aparece sólo en humanos?	12
5.2 Uso de modelos en ensayos clínicos.....	14
5.2.1. Estudios en roedores.....	14
5.2.2. Estudios recientes en no roedores.....	16
6. CONCLUSIÓN.....	16
7. BIBLIOGRAFÍA.....	18

1. RESUMEN

En el año 2017 se ha celebrado el aniversario de la publicación de Alois Alzheimer describiendo la enfermedad (1907). Desde ese momento y hasta hoy día, la Enfermedad de Alzheimer (EA) se ha ido convirtiendo en un reto cada vez más importante para los seres humanos. A lo largo de su historia se han probado diferentes tratamientos que no han conseguido la cura definitiva, pero controlan la sintomatología y logran mantener la estabilidad de la enfermedad retrasando el avance.

Los mayores avances se han obtenido a partir de estudios realizados en animales. Estos estudios han permitido conocer las características patológicas de la enfermedad, si bien indican que pudiese tratarse más bien de un 'Síndrome' que englobaría varias enfermedades con distinta etiología. Uno de los inconvenientes más importantes que ha ralentizado el avance sobre la etiología de esta enfermedad podría estar relacionado con las diferencias presentadas entre los seres humanos y los animales de experimentación utilizados para la investigación, lo que implica la existencia de fallos en los ensayos clínicos que se llevan a cabo para el estudio de su etiología y tratamiento. En este trabajo se ha tratado de dar una visión sobre las diferencias entre las características de la especie humana y otras especies animales que podrían contribuir a explicar el por qué la EA podría ser una enfermedad exclusiva de los humanos. Por ello, urgiría conocer estas diferencias con el fin de poder realizar estudios experimentales más precisos para el conocimiento de la etiología y el tratamiento de esta importante enfermedad.

Palabras clave: Alzheimer. EA. β -Amiloide. Tau. Humanos. Animales. Estudios Ensayo clínico

Abstract

In 2017, the anniversary of the publication of Alois Alzheimer describing the disease has been celebrated (1907). From that moment and until today, Alzheimer's Disease (AD) has become an increasingly important challenge for human beings. Throughout its history scientists have tried different treatments that have not achieved the definitive cure, but they control the symptomatology and manage to maintain the stability of the disease by delaying the advance.

The greatest advances have been obtained from animal studies. These studies have allowed to know the pathological characteristics of the disease, although they indicate that it could be rather a 'Syndrome' that encompasses several diseases with different

etiology. One of the most important disadvantages that have slowed down the advance on the etiology of this disease could be related to the differences presented between humans and experimental animals used for the investigation, which implies the existence of failures in clinical trials that they are carried out for the study of the etiology and treatment. In this work we have tried to give a view about the differences between the characteristics of the human species and other animal species that could contribute to explain why AD could be a disease unique to humans. Therefore, it's important to know these differences in order to be able to carry out more precise experimental studies for the knowledge of the etiology and treatment of this important disease.

Keywords: *Alzheimer. EA. β -Amyloid. Tau. Humans. Animals. Studies. Clinical trial.*

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia en humanos. EA a menudo afecta personas mayores de 60 años, con un riesgo creciente por edad. Basado en el último informe de la EA internacional, más de 46 millones de personas en el mundo sufren de EA y se estima que para 2050 este número aumente a más de 131 millones ⁽¹⁾.

Fue en el 1907 cuando el Dr. Alois Alzheimer describió el primer caso. En el año 2017, la comunidad mundial celebró el 110 aniversario del descubrimiento de Alois Alzheimer de una nueva enfermedad que más tarde se conoció como Alzheimer's disease o enfermedad de Alzheimer.

2.1. ¿Qué es el Alzheimer?

El Alzheimer es la principal causa de demencia en la madurez. Se debe a la pérdida progresiva de neuronas en diferentes partes del cerebro y a la atrofia cerebral que afecta principalmente a las zonas del hipocampo, las estructuras corticales y límbicas relacionadas con este.

Hay muchos factores que podrían estar implicados en la aparición de esta enfermedad. Algunos de manera aún desconocida, como los factores ambientales - que pueden provocar anomalías en el citoesqueleto - o el sexo, puesto que las mujeres presentan

mayor prevalencia. Destacan otros como la edad ya que aparece en un 50% de los casos en personas mayores de 80 años y en un 15% entre los 65-80 años.

2.2. Sintomatología

Por otro lado, la sintomatología de la enfermedad se encuentra ligada a la secuencia patológica de la enfermedad. Las evidencias disponibles sugieren que el Alzheimer se produce por una combinación de eventos que impiden o dificultan las funciones neuronales normales ⁽²⁾. La patología está asociada a una progresión compleja de la neurodegeneración que produce deterioro de la memoria y pérdida de otros procesos cognitivos, y no cognitivos ⁽³⁾. Al principio hay pérdidas de memoria, disminuye la capacidad de concentración, apatía, descuido en vestimenta y posturas, confundidos y desorientados. En la fase terminal se manifiestan ‘las cuatro A’ (amnesia, afasia, agnosia y apraxia). Hasta quedar postrados en cama, rígidos y ausentes.

A pesar de que el desarrollo de estos síntomas es progresivo, las alteraciones se vuelven clínicamente detectables después de haberse producido una muerte neuronal sustancial y dificulta el diagnóstico ya que cuando se detecta la enfermedad, el paciente se encuentra en un estadio avanzado.

2.3. Diagnóstico

No existe una prueba diagnóstica específica para la EA. El principal procedimiento diagnóstico es sintomatológico una vez que el paciente o su entorno cercano detecte alteraciones conductuales: un examen físico, tests neuropsicóticos que valoren funciones cerebrales y escalas para evaluar actividades de la vida diaria, trastornos psicológicos y/o conductuales asociados.

Muchos especialistas no ven necesario el estudio rutinario del genotipo APOE en pacientes con sospecha de enfermedad de Alzheimer, ni tampoco el de otros marcadores genéticos. Tampoco hay marcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) ni otros marcadores biológicos (como niveles de β -A42, BACE1, tau o p-tau) recomendados para el uso rutinario en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer porque no son determinantes de la enfermedad ⁽⁴⁾.

Actualmente, según la SEN, las técnicas más fiables consisten en técnicas de imagen cerebral – TAC, RMN, PET -. Resultando muy eficaz la detección de características neuropsicológicas combinado con la tomografía de emisión de positrones (PET) como muestra la figura 1 y 2 (observamos el transporte de glucosa marcado en las zonas

amarillas, indicando que el cerebro de la persona sana consume energía. Al contrario que el cerebro del paciente con EA que muestra decrecimiento en el metabolismo energético, mayormente, en la corteza frontal y lóbulo temporal)

También se puede realizar diagnóstico *post mortem* que consiste en una prueba anatomopatológica de análisis del tejido cerebral tras la autopsia, que determinará si esa persona sufrió EA.

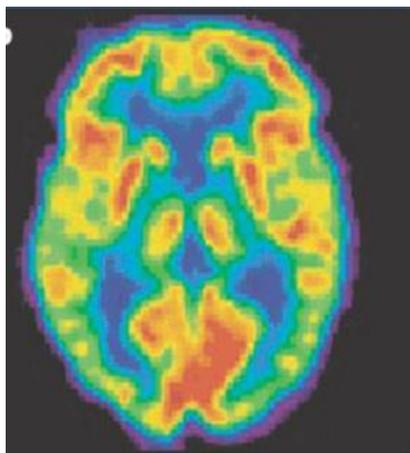


Fig.1: imagen obtenida con PET de un cerebro sano. Las zonas amarillas señalan las áreas de consumo de glucosa.

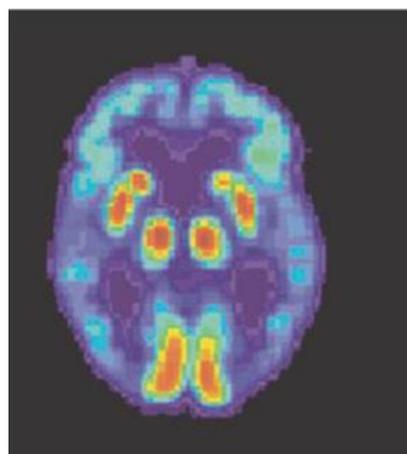


Fig.2: imagen obtenida con PET de cerebro con EA. Se observa un menor gasto de glucosa con respecto al cerebro sano.

2.4. Mecanismos fisiopatológicos del Alzheimer

El Alzheimer no es una patología dependiente de un único mecanismo, sino que es resultado de la conjunción entre varios, los cuales incluyen: las acciones de β -amiloide ($A\beta$), la acumulación de agregados, la cascada inflamatoria, el daño neuronal oxidativo, alteraciones proteicas Tau y la formación de ovillos neurofibrilares, fallo sináptico y agotamiento de neurotransmisores.

A raíz de conocer estos hechos, se han desarrollado las siguientes hipótesis: el estrés oxidativo y neuroinflamación, la predisposición familiar, la hipótesis colinérgica, y en especial la hipótesis de la cascada amiloidea y la hiperfosforilación de la proteína Tau.

- **Disminución de la masa cerebral** de regiones implicadas en aprendizaje y memoria. La corteza se encoge, en mayor medida, en el hipocampo - espacio clave para la formación de recuerdos - y los ventrículos - espacios llenos de líquido dentro del cerebro - se vuelven más grandes. Al comparar un cerebro sano con uno que padece la EA se pueden apreciar claras diferencias. Y a

medida que avanza la enfermedad, estas diferencias son más notorias, tal y como muestran la figura 3 y 4.

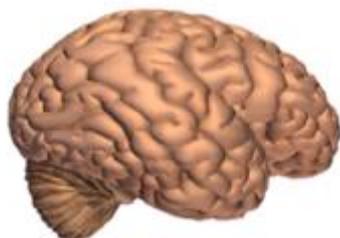


Fig.3: Cerebro sano.



Fig.4: Cerebro en etapa avanzada de Alzheimer. Presenta disminución de masa cerebral y aumento de tamaño de los ventrículos.

- Existencia de placas extracelulares (**placas neuríticas o seniles**) formadas por el acúmulo de péptidos $A\beta_{42}$ que proviene del procesamiento proteolítico del APP a través de la vía amiloidogénica.

Es el cromosoma 21 el que codifica para APP que luego puede sufrir proteólisis por dos rutas diferentes: amiloidogénica y no amiloidogénica. En la primera actúa la enzima α o β secretasa (BACE1) situada en el espacio extracelular, que libera un fragmento soluble y deja en la membrana el fragmento C-terminal donde actúa la γ -secretasa que conduce a la producción del péptido $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ que es el tóxico y forma las placas seniles. La ruta no amiloidogénica implica la actuación de α secretasa que produce $aAPP\alpha$ que ejerce un papel protector. Mutaciones en la secuencia de APP conducen a la proteólisis por parte de γ -secretasa que origina el oligómero β -amiloide.

De este modo, aumenta la producción de $A\beta$ y se activa la hipótesis de la cascada β -amiloide que conduce a la degeneración y fosforilación de Tau y derivar en la formación de ovillos como muestra la figura 5.

Los depósitos de β -amiloide constan de diferentes tipos de ensamblaje:

- **ADDLs** en etapa temprana.
- **Protofibrillas, y fibrillas** en etapas más tardías.

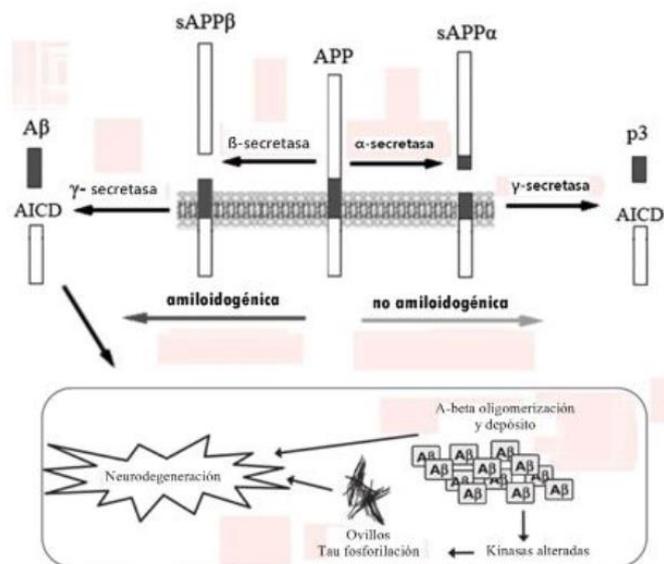


Fig.5: Escisión de APP e implicación de los depósitos Aβ en la neurodegeneración ⁽⁵⁾.

- **Lesiones intracelulares (nudos neurofibrilares o neuritas diastróficas = (NNF)) u ovillos neurofibrilares** debido al enmarañamiento de la proteína Tau, en el citoesqueleto, donde se encarga de estabilizar los microtúbulos ⁽⁶⁾. Este enmarañamiento sucede, mayormente debido a la hiperfosforilación por parte de kinasas inducidas por depósitos βamiloides, y originando el proceso que se muestra en la figura 6.

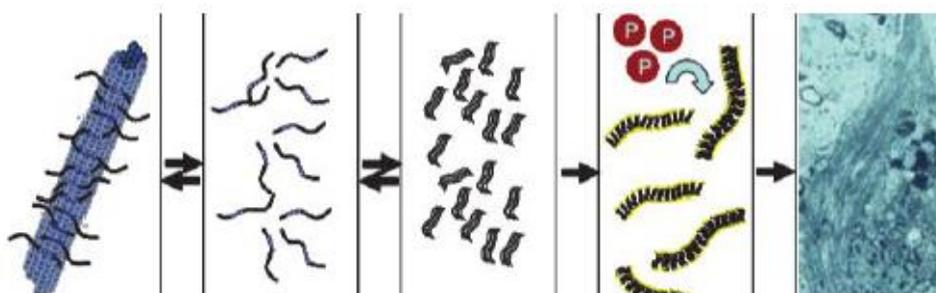


Fig.6: Formación de NNF a partir de la hiperfosforilación de Tau

Debemos considerar dos vertientes científicas, los baptistas y los tauistas que defienden la teoría de que la base patológica se encuentra en las placas de βamiloide frente a los que apoyan el hecho de que son los nudos neurofibrilares. Gracias al avance científico se ha establecido una relación mediante la GSK3 (glucógeno quinasa 3 o tau-quinasa I) regulada por β-amiloide que conduce a la proteólisis y glucosilación de GSK3 provocando la formación de microtúbulos. En esta cadena también participan otras proteínas como Fyn – figura 7 – siendo probablemente la clave en este nexo de unión.

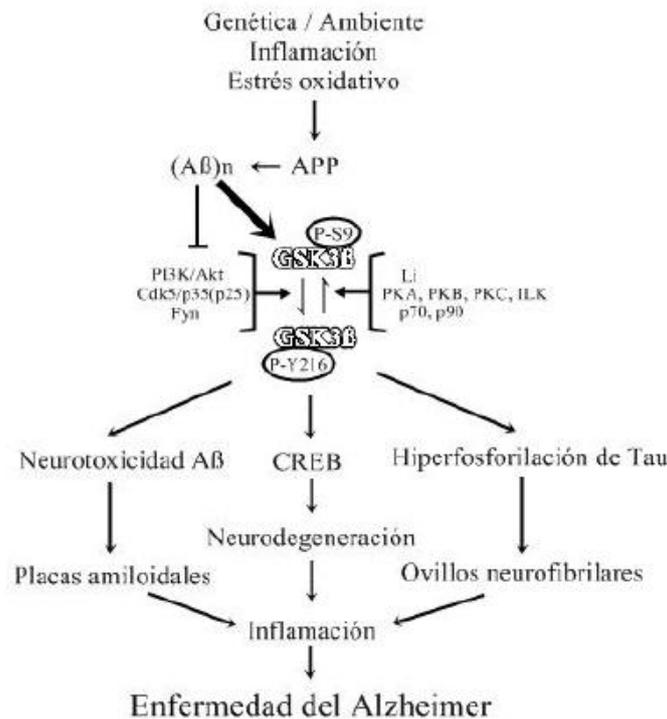


Fig.7: Representación esquemática del papel de la GSK3 en la enfermedad de Alzheimer ⁽¹⁷⁾

- **Disfunción colinérgica** debido a niveles relativamente elevados de actividad de la colina-acetiltransferasa. La transmisión y densidad sináptica están muy reducidas en estos pacientes. Esta disminución, se debe en parte, a un déficit colinérgico en el espacio presináptico debido a la pérdida de neuronas colinérgicas. ⁽⁷⁾

Se ha demostrado que esta disfunción ocurre antes de la formación de placas de amiloide gracias a estudios en animales transgénicos con una expresión aumentada de APP en los que se observan alteraciones sinápticas antes de que se formen los agregados Aβ. Y que guardan una relación directa con el envejecimiento ⁽⁸⁾.

- **Inflamación y daño oxidativo** en mayor medida durante el envejecimiento ⁽⁹⁾. El estrés oxidativo se observa en etapas tempranas de la EA. Aún se discute sobre si es un mecanismo causal o sólo estaría envuelto en la propagación del daño ^{(10) (11)}. Los depósitos de βamiloide fosforilan la proteína Fyn que se une a los receptores NMDS de Glutamato provocando que se abran y el calcio pueda pasar al interior celular activándose la nNOS (Óxido Nítrico Sintasa neuronal) y favoreciendo el daño oxidativo por la producción de radicales libres (ROS).

Al mismo tiempo, el péptido activaría a la microglía liberando citoquinas inflamatorias, óxido nítrico y otras neurotoxinas capaces de dañar neuronas cercanas ⁽¹²⁾. Los ROS también pueden inducir a la peroxidación lipídica inhibiendo el transporte de glucosa al cerebro y disminuyendo la disponibilidad de energía.

2.5. Clasificación del Alzheimer

La enfermedad de **Alzheimer** se clasifica atendiendo al momento de su aparición, en tardía o precoz y en función de su origen, familiar o esporádica.

- a) De aparición tardía (LOAD):** aparece en edades comprendidas entre los 65 y los 80 años y en mayor proporción porque representa el 85-90% de los casos.
- b) De aparición precoz o temprana (EOAD):** Determinado genéticamente y cuyos síntomas se manifiestan entre los 30 y 50 años. Engloba el 10-15% de todos los casos.

Dentro de los casos de aparición precoz, se encuentran los casos de AD familiar, ADAD (autosomal-dominant AD). Y una pequeña parte (un 1%) en el que los pacientes presentan una historia familiar positiva caracterizada por un patrón de herencia autosómico dominante que implicando, al menos 3 o más familiares directos afectados, la probabilidad de transmitir la patología a los hijos es de un 50% ⁽¹⁾.

En las formas familiares se producen mutaciones en múltiples genes que conducen a la acumulación del péptido β -amiloide. Los genes afectados son los que codifican para la síntesis del APP, la presenilina 1 (PS1) y la presenilina 2 (PS2) ⁽¹³⁾.

- Proteína precursora de amiloide (APP): Se encuentra en los mamíferos formando parte de una larga familia de genes (APLP1 y APLP2). Codifican para proteínas similares a APP1 y APP2.
- Gen de la Presenilina 1 (PSEN1) se encuentra en el cromosoma 14 y gen de la Presenilina 2 (PSEN2) localizado en el cromosoma 1. Ambas actúan en la vía de la γ -secretasa. Se ha comprobado que los animales que carecen de presenilina, tienen una producción disminuida de $A\beta$ ⁽¹³⁾.

También es importante la presencia de la trisomía del cromosoma 21 puesto que juega un papel esencial en la ADAD. Los pacientes con síndrome de Down presentan una patología cerebral con ovillos Tau y placas amiloides. Este hecho se debe a que en el cromosoma 21 se encuentra el gen de la proteína precursora de amiloide (APP) ⁽¹⁴⁾. Por esta razón, estas personas van a presentar la enfermedad a una edad incluso más precoz, en torno a los 50 años de edad, que son casi 10 años antes de la edad a la cual se suele presentar la ADAD ^(15) 16).

Otro de los factores de alto riesgo que predisponen también a sufrir la patología LOAD es la presencia de los genes que codifican para la ApoE4 ya que se ha observado una mayor prevalencia de la enfermedad en personas con genotipo E4/E4 alcanzando un riesgo de padecer Alzheimer del 91.3% frente al 20.8% de pacientes E3/E3. La **apolipoproteína E3** es la encargada de mantener el estado defosforilado. Los pacientes con EA no poseen la isoforma E3 sino ApoE4.

3. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente revisión bibliográfica son:

- Conocer los estudios que se están llevando a cabo sobre la enfermedad del Alzheimer tanto en seres humanos como en animales.
- Establecer las posibles causas que determinen por qué los animales no padecen Alzheimer con la misma frecuencia y probabilidad que los seres humanos.
- Y concienciar a cerca de la correcta traslacionalidad clínica de los resultados preclínicos obtenidos en animales de experimentación.

4. METODOLOGÍA

Para obtener la suficiente información a la hora de realizar el trabajo se han revisado las bases de datos de diferentes plataformas: PUBMED, AlzFORUM, Biblioteca Universidad Complutense, NIH, Scholar Google, SEN -Sociedad Española de Neurología-. Asimismo, se ha obtenido información de estudios que están activos sobre las nuevas técnicas de diagnóstico de Alzheimer en Universidad Carlos III de Madrid.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Probablemente los animales no padecen la EA tal y como se conoce que ocurre en los humanos pero sí es probable que presenten alguna patología similar – como el Síndrome de disfunción cognitiva (SDC) en perros ancianos -. Para dar explicación a este hecho, se han realizado diferentes estudios que ponen de manifiesto que entre especies animales y la especie humana hay características diferenciales que no compartimos y que condicionan la aparición de EA.

5.1 ¿Por qué la EA aparece sólo en humanos?

Si se lograra demostrar cuáles son los factores que protegen a las especies (no humanas) de sufrir la patología de la EA, podríamos saber qué es lo que hace que los humanos sean vulnerables a esta patología y podríamos dirigir la investigación del tratamiento de la enfermedad de manera más directa. Se han llevado a cabo estudios en caninos, primates, roedores, cerdos y otras especies. Siendo los de mayor similitud con los humanos, los resultados obtenidos con primates envejecidos y cerdos - principalmente por la similitud existente entre la anatomía de sus cerebros con los de la especie humana-. Así pues, los principales factores que podrían explicar las diferencias entre algunas especies animales y la especie humana podrían ser las siguientes.

5.1.1 Envejecimiento.

Se puede afirmar que es el factor principal. Los humanos somos la especie más longeva y ello nos determina a padecer patologías de aparición más tardía. En ensayos con animales se ha demostrado que al principio de la enfermedad aparecen depósitos $A\beta$ que pueden identificarse con el inicio de la enfermedad, pero no se encuentran nudos de proteína Tau - que sí podrían aparecer en el caso de que los animales hubieran vivido más tiempo ⁽¹⁷⁾ – pero no llegan a desarrollarse porque la supervivencia de los animales es menor que la de los humanos.

5.1.2 Anatomía.

La principal diferencia es el tamaño cerebral, cuando se realizan comparaciones entre especies, los cerebros más grandes en tamaño – figura 8-, suelen tener un mayor número de conexiones cortas ⁽¹⁸⁾, lo cual ha conducido a la dominancia cerebral. También encontramos diferencias en la corteza cerebral ya que los humanos presentan pliegues (cerebro girencefálico) mientras que muchas especies animales (primates, roedores,...)

tienen corteza cerebral lisa (lisencefálico) y por tanto, carecen de complejidad. Estas diferencias anatómicas implican diferencias funcionales. Esto ha condicionado que el ser humano sea la especie más evolucionada y requiera que la proyección de las neuronas sea más larga, teniendo así mayor predisposición a crear enredos (19).

Además, los ensayos llevados a cabo en animales, más concretamente en roedores, han demostrado que presentan una localización separada entre la proteína precursora de amiloide (APP) y la enzima BACE1 por lo que no sufrirían Alzheimer a no ser que se indujera la enfermedad, para lo cual, se han creado los modelos transgénicos.

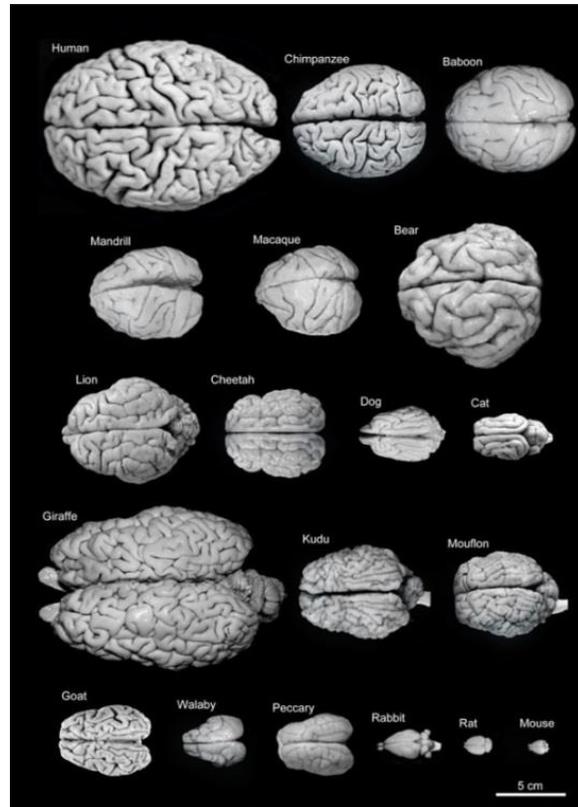


Fig.5: Diferencia de tamaños entre el cerebro humano y el cerebro de animales

5.1.3. Proteínas

Diversos estudios han demostrado que los humanos no son los únicos que acumulan $A\beta$ en el cerebro, también algunas especies de animales como monos, ardillas, vervets, lémures y otros primates desarrollan estas placas cuando envejecen. Sin embargo, en la mayoría de ellos no se forman los nudos neurofibrilares, y por tanto no desarrollan la neurodegeneración y la demencia profunda. Recientemente, se mostró que la presencia de Tau es esencial para la neurotoxicidad inducida por $A\beta$, de tal manera que, en animales transgénicos sin Tau, las neuronas hipocámpales no degeneraban cuando eran tratadas con $A\beta$, mientras que la neurotoxicidad era restaurada al re-expresar Tau (20). Gracias a la hipótesis de la cascada β amiloide, existe evidencia de que el depósito $A\beta$ fibrilar inducía la fosforilación de Tau seguida de la neurodegeneración progresiva de los procesos neuronales porque es capaz de activar quinasas que fosforilan Tau (GSK3- β y CDK5). De hecho, no existe correlación entre la cantidad de placas $A\beta$ y el grado de demencia; mientras que la aparición de los ovillos neurofibrilares sí que muestra una

correlación buena con el deterioro cognitivo, pero ambas proteínas son necesarias para el desarrollo de la EA⁽²⁾.

5.1.4 Entropía: es una medida de la cantidad de desorden en un sistema. Un aumento de la entropía que surge de las transformaciones energéticas reduce la energía disponible para realizar trabajo. El cerebro humano adulto consume un 20% frente al 13% de los chimpancés o el 8.5% de los ratones. Esto hace que el cerebro humano sea más dependiente de O₂ y de energía que el de estos animales, por lo que la falta de energía o el estrés oxidativo afectarían más rápido a la muerte neuronal en los humanos.

5.2. Uso de modelos en ensayos clínicos

Debido a la inexactitud comprobada en la relación tanto anatómica como genética entre humanos y animales, es más sencillo entender el por qué de los errores en los ensayos clínicos empleados en el estudio del Alzheimer. Teniendo en cuenta estas características, se han establecido modelos de inyección. La mayor parte de los modelos creados para el estudio se llevan a cabo con roedores en los que los investigadores incorporan los genes humanos conocidos por causar daños concretos que inducen a Alzheimer.

No obstante, hay ciertos inconvenientes que impiden que estos modelos se ajusten completamente a las características humanas: todas las lesiones de la enfermedad no necesariamente están presentes en el cerebro de los animales, la enfermedad no avanza a la misma velocidad y no siempre alcanza las mismas regiones del cerebro.

5.2.1. Estudios en roedores

a) Modelos de aparición temprana o familiar

En las últimas décadas se han desarrollado modelos en los que los genes mutados son a menudo sobreexpresados para causar el daño, de manera que la proteína mutada esté presente en mucha mayor cantidad en el animal que en los hombres reflejando únicamente las formas familiares que son casualmente las menos numerosas.

Los investigadores también intentaron reproducir en modelos animales el deterioro de la memoria, la neurodegeneración, el déficit colinérgico, la formación de placas amiloides y el aumento del nivel de A β o de APP. Para ello,

se crearon líneas de animales transgénicos que transportaban genes humanos mutantes de APP y presenilinas.

Se han creado modelos de roedores transgénicos en los que se insertó una mutación en el gen que codifica para la **APP**. Estos desarrollaron depósitos de proteína A β quedando dañadas las mismas áreas del cerebro que en un modelo real, pero no se ha logrado demostrar el desarrollo de ovillos de proteína Tau.

Por otro lado, se inyectó extracto cerebral proveniente de ratones APP23 de edad avanzada en el cerebro de ratones que presentaban tau-AAV humano (mutación P301L) se recogieron ciertas características conductuales y neuropatológicas de la tauopatía, incluida la acumulación de especies de Tau hiperfosforiladas y anormalmente plegadas, resistentes a la proteasa ^{(21) (22)}.

También se han creado modelos de ratones con el transgen mutado de la **PSEN1**. La línea APPPS1 presentaba la patología amiloide acelerada y conducía a la producción del péptido A β 42. Por lo que al inyectarse extracto cerebral de ratón APPPS1 anciano en el cerebro de un ratón APP23 inducía a la formación de placas seniles de A β ⁽²³⁾

b) Modelos de aparición esporádica

El modelado de la patología de Alzheimer esporádica es difícil porque en condiciones naturales, las placas amiloides se forman de un modo especialmente extraño durante el envejecimiento.

Se ha comprobado que la rata *Octodon degus* es un buen modelo para el estudio de la patología porque a menudo desarrolla una forma de enfermedad de Alzheimer esporádica, sin ninguna modificación genética. Entre los 36 y 60 meses de edad, se acumulan placas seniles y degeneraciones neurofibrilares en el cerebro de la rata, de acuerdo a los esquemas temporales y espaciales idénticos a los del hombre ⁽²⁴⁾.

c) Modelos que recrean un déficit colinérgico

Se crearon modelos experimentales basados en inyección de antagonistas de receptores muscarínicos de acetilcolina, tales como escopolamina, o en la destrucción del núcleo basal magnocelular (NBM) - área encargada de la

atención, adquisición y consolidación de la memoria -. Gracias a ello, quedaron demostrados los trastornos del comportamiento, pero no guardaban relación con la imagen patomorfológica de la EA porque no se formaban placas amiloides ni neurofibrilares.

5.2.2. Estudios recientes en no roedores.

Uno de los estudios revelación y actualmente activo desde agosto de 2017, la antropóloga bióloga Mary Ann Raghanti junto a su equipo, se encargan de investigar la posibilidad de que los chimpancés desarrollen demencia. Examinaron las cuatro áreas de neocórtex y las regiones del hipocampo más afectadas por el Alzheimer en los seres humanos, ninguno de los cerebros estudiados mostró muerte neuronal. Es decir, no había formación de placas. Actualmente este estudio sigue activo y se comenzará a trabajar con animales vivos para comprobar si estos animales sufren o no demencia. Muchas plataformas –como SaveThePrimates- aseguran que las comparaciones de los sistemas genéticos e inmunológicos han demostrado diferencias tanto biológicas como genéticas, siendo el principal inconveniente que los primates no humanos expresan sus genes en el cerebro de manera distinta, y señalan que esta conexión familiar directa no es lo suficientemente cercana como para confiar en los resultados de los experimentos con chimpancés para la salud humana ⁽²⁵⁾.

6. CONCLUSIONES

Los humanos tienen unas características tanto genéticas como anatómicas determinantes que les difieren del resto de especies y les hace únicos incluso entre ellos mismos, ya que tanto el comienzo como el avance de la enfermedad es específico para cada persona. Este hecho les dota de una identidad propia. Por otro lado, se plantea la dificultad de encontrar tratamientos y curas a ciertas enfermedades.

Debido a que los estudios destinados a la investigación de la EA sólo se pueden realizar en personas post-mortem y los animales de los que disponemos no nos proporcionan las similitudes necesarias con la especie humana, se utilizan animales para hacer ensayos. Éstos proporcionan información concreta que en ocasiones es de gran ayuda, pero en muchas otras es indiferente por las diferencias con respecto a humanos.

Gracias a los modelos, obtenemos datos complementarios. Cada modelo posee ventajas específicas y han permitido a los científicos profundizar en el estudio de los mecanismos patológicos. Sin embargo, estos animales llevan un complejo de cambios genéticos que raras veces se ha encontrado en pacientes con Alzheimer. Aun así, es el modo de realizar ensayos con especies *in vivo*.

Sin embargo, debido a ciertas consideraciones éticas y al bajo rendimiento de los modelos usados hasta el momento, se están buscando otros modelos más favorables para la investigación y lograr el desarrollo de un tratamiento eficaz. De lo cual se prevé que la búsqueda irá dirigida hacia la investigación de los inmunoterápicos gracias a la aportación de los estudios en primates que mostraron la capacidad de los Ac para atacar las placas y el amiloide del cerebro.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. M. Prince, A. Comas-Herrera, M. Knapp, M. Karagiannidou. World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia. Alzheimer's Disease International (ADI),UK.
2. Delacourte A, Buee L. Tau pathology: a marker of neurodegenerative disorders. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 371-376
3. Xu Z., Dong Y., Wang H., Culley DJ., Marcantonio ER., Crosby G., Tanzi R., Zhang Y., Xie Z. Age-dependent postoperative cognitive impairment and Alzheimer-related neuropathology in mice (2014). *Scientific reports* 4: 3766. <https://doi.org/10.1038/srep03766> PMID: 24441878.
4. De la Vega, R. y Zambrano, A. Alzheimer [en línea]. Circunvalación del Hipocampo, octubre 2013 [Consulta: 9 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.hipocampo.org/alzheimer.asp>.
5. Castellani R.J., Xiongwei Z., Hyoung-Gon L., Smith M., et Perry G. Molecular pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2009; 10:1386-1406
6. Williamson R, Scales T, Clarck BR, Gibb G, Reynolds CH, Kellie S, et al. Rapid tyrosine phosphorylation of neuronal proteins including Tau and Focal adhesion kinase in response to amyloid- β peptide exposure: involvement of Src Family Protein Kinases. *J Neurosci* 2002; 22: 10-20
7. Kar S, Slowikowski SPM, Westaway D, Mount HTJ. Interactions between α -amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 427- 440
8. Fitzjohn SM, Morton RA, Kuenzi F, Rosahl TW, Shearman M, Lewis H, Smith D., Reynolds D., Davies CH., Collingridge GL., Seabrook GR. Age-related impairment of synaptic transmission but normal long-term potentiation in transgenic mice that over express the human APP695SWE mutant form of amyloid precursor protein. *J Neurosci* 2001; 21: 4691-4698
9. Beal MF. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1995; 38: 357-366
10. Markesbery WR. The role of oxidative stress in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1449-1452
11. Smith MA, Rickey Harris PL, Sayre LM, Beckman JS, Perry G. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1997; 17: 2653-57
12. A. Castro, A. Martinez. La enfermedad del Alzheimer: bases moleculares y aproximaciones terapéuticas. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2002, 2:37.
13. Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1997; 20: 154-159
14. Masters CL, Selkoe DJ. Biochemistry of Amyloid β -Protein and Amyloid Deposits in Alzheimer Disease. *Cold Spring. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> Harbor Perspectives in Medicine.* 2012;2(6)
15. Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer disease revisited. March 23, 2016

16. Yu Choong X et al. Dissecting Alzheimer disease in Down syndrome using mouse models. *Front. Behav. Neurosci.*, 13October 2015 | Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
17. Jaunmuktane Z., Mead S., Ellis M., Wadsworth FDJ., Nicoll AJ., Kenny J., Launchbury F., Linehan J., Richad-Loendt A., Walker AS., Rudge P., Collinge J., Brandner S. Evidence for human transmission of amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature: international journal of science*: doi:10.1038/nature15369. 2015
18. Casanova MF, Buxhoeveden D, Switala A, Roy E: Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*, 58:428-432, 2002.
19. Walker LC., Jucker M. The Exceptional Vulnerability of Humans to Alzheimer's Disease. *Trends Mol Med.*2017 Jun;23(6): 534-545. Epub 2017. May 5.
20. Rapoport M, Dawson HN, Binder L, Vitek MP, Ferreira A. Tau is essential to b-amyloid-induced neurotoxicity. *PNAS USA early edition* 2002; doi 10.1073/pnas 091236199
21. Cook C, Kang SS, Carlomagno Y, Lin WL, Yue M, Kurti A, Shinohara M, Jansen-West K, Perkerson E, Castanedes-Casey M, Rousseau L, Phillips V, Bu G, Dickson DW, Petrucelli L, Fryer JD. Tau deposition drives neuropathological, inflammatory and behavioral abnormalities independently of neuronal loss in a novel mouse model. *Hum Mol Genet.* 2015 Nov 1; 24(21):6198-212.
22. Goedert M, Clavaguera F, Tolnay M. The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* [Internet]. 2010;33(7):317–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2010.04.003>
23. Sarasa M. Modelos experimentales de la enfermedad de alzheimer. *Rev Neurol.* 2006;42(5):297–301.
24. Salthun-Lassalle B. Un modelo animal natural para la enfermedad del Alzheimer. *NEUROciencias 2012*. Disponible en <https://project.inria.fr/keops/files/2012/08/NEUROciencias.pdf>
25. Los simios en experimentos. Disponible en: <http://www.savetheprimates.org/primateban/spanishsummary/resumen-los-simios-en-experimentos>