

XVIII
JORNADAS

alzheimer



Alzheimer : ¿De dónde venimos?, ¿dónde vamos?



Dr. José A. López Trigo.
Geriatra.





¿ DE DÓNDE VENIMOS ?



PREHISTORIA

- Un escriba egipcio, Ptah-Hotep, visir del faraón Tzezi de la dinastía V, redactaba hacia el año 2450 A.C. un relato penoso de su propia vejez en el que incluye la pérdida de movilidad.
- PAPIRO DE EBERS (1550 Ac). Osteoporosis. Insuf. Cardíaca-cardiomegalia-debilidad en el anciano)
- BIBLIA : Eclesiástico, Eclesiastes, Libro de los Reyes (Rey David y SUNAMITISMO. Mantenido hasta S.XVIII por Sydenham y Boerhaave)

*“Era ya viejo el Rey David, entrado en años, por más que lo cubrían con ropas no podía entrar en calor. Dijeron entonces sus servidores : “que busquen para mi Señor, el rey, una joven virgen que le cuide y le sirva; durmiendo en su seno, el rey, mi Señor entrará en calor”. Buscaron por toda la tierra de Israel una joven hermosa y hallaron a Abisag, sunamita, y la trajeron al rey. Era esta joven muy hermosa y cuidaba al rey y le servía, **pero el rey no la conoció**”.*

Reyes I: 1-4



DOCTRINA AYURVEDA (Desde II milenio a.C.)

- 1. Chikitsa Bala o Kaumarabhryta: Pediatría y Obstetricia.
- 2. Chikitsa Vrishya o Vajikarana: Ciencia de la fertilidad y afrodisíacos.
- 3. Chikitsa Urdhvanga o Salakyatantra: Oftalmología y otorrinolaringología.
- 4. Chikitsa Jara o Rasayana: Gerontología, Ciencia del rejuvenecimiento.
- 5. Kayachikitsa: Medicina interna.
- 6. Chikitsa Salya o Salyatantra: Cirugía.
- 7. Chikitsa Damstra o Agadatantra: Toxicología.
- 8. Chikitsa Graha o Bhutavidya: Psiquiatría y demonología.



DOCTRINA AYURVEDA (Desde II milenio a.C.)

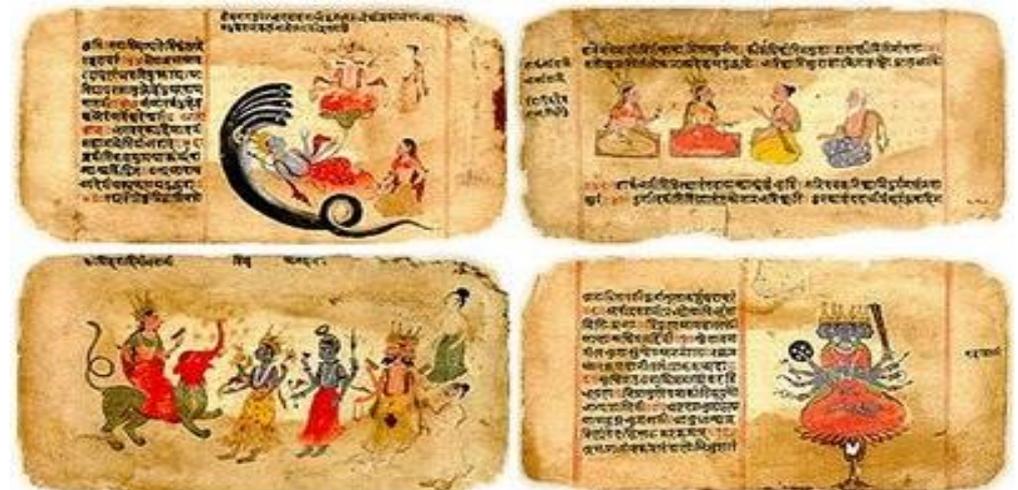
1. Chikitsa Bala o Kaumarabhritya: Pediatría y Obstetricia.
2. Chikitsa Vrishya o Vajikarana: Ciencia de la fertilidad y afrodisíacos.
3. Chikitsa Urdhvanga o Salakyatantra: Oftalmología y otorrinolaringología.

4. Chikitsa Jara o Rasayana: Gerontología, Ciencia del rejuvenecimiento.

5. Kayachikitsa: Medicina interna.
6. Chikitsa Salya o Salyatantra: Cirugía.
7. Chikitsa Damstra o Agadatantra: Toxicología.
8. Chikitsa Graha o Bhutavidya: Psiquiatría y demonología.

Rasayana (JARA) es una rama de la medicina que se ocupa de todo en la prevención del envejecimiento prematuro, la gestión de las enfermedades y sobre todo el manejo de las enfermedades relacionadas con la edad.

El término '**Geria**' está muy cerca de la palabra sánscrita "**Jara**".

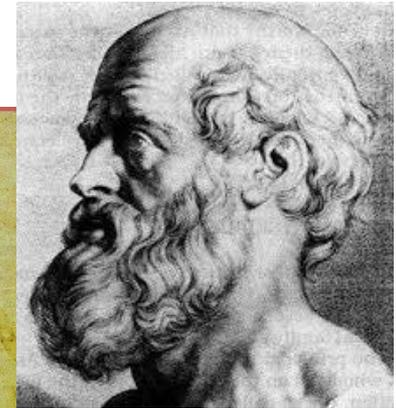
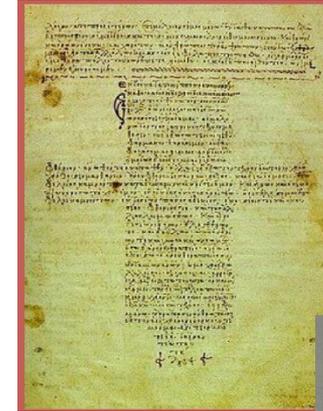


GRECIA ANTIGUA

TEXTOS SOBRE LA VEJEZ

- HIPÓCRATES DE CLOS (460 aC-370 aC)

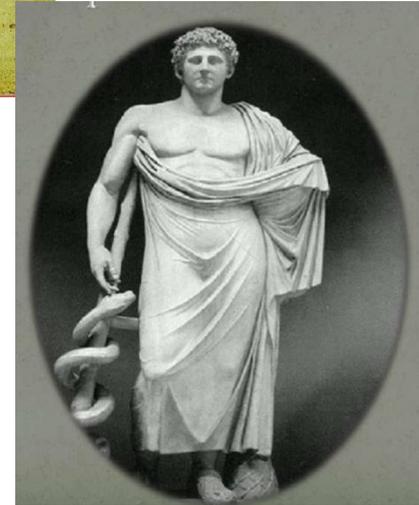
Llamado por Platón “el de los de Asclepia”
(descendiente de Asclepio, dios griego de la curación)



ARETEO DE CAPADOCIA (130-200 dC)

- **DEMENCIA SENIL.**
- DIABETES
- EPILEPSIA

En esa época, cualquier tipo de trastorno intelectual o de la conducta era denominado demencia, y es preciso tener en cuenta que entonces la esperanza media de vida al nacer era de unos 30 años.

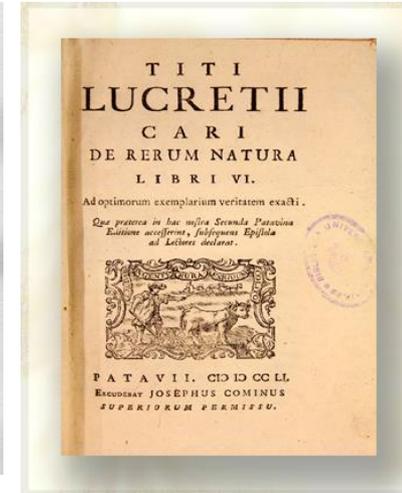
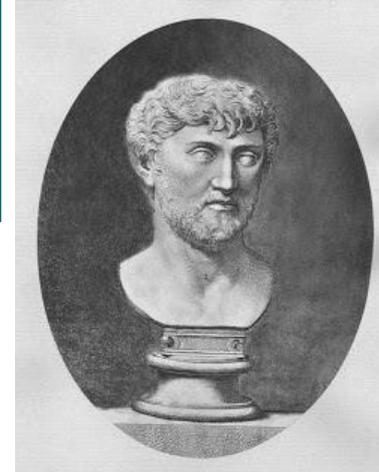


**MÉDICOS GRIEGOS Y ROMANOS
RELACIONARON LA DEMENCIA CON LA VEJEZ**

IMPERIO ROMANO

LUCRECIO (Tito Lucrecio Caro, 99 aC - 55 aC)

De rerum natura : “DEMENCIA”, como “locura” o “delirio” .



CELSO (Avio Correlio Celso, 25 aC a 50dc)

- “*De Medicina*”. Primera obra médica impresa (Venecia, 1478)

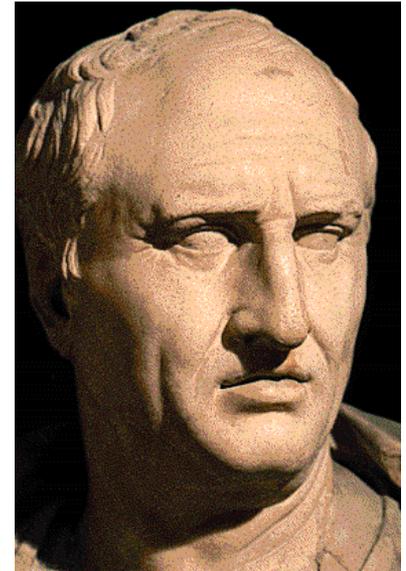
- “*Encyclopaediade Celsus*” : se usa por primera vez en un contexto médico.

IMPERIO ROMANO

CICERON. *“De senectute” -Sobre la vejez- (44 a.C)*

- Vejez y enfermedad no son sinónimos.
- Escribe contra la discriminación por la edad.
- Pone en boca de Catón “el viejo”, 84 a., temas como luchar contra la pérdida de memoria y de movilidad, la alimentación adecuada, necesidad de adaptación a los cambios inducidos por el envejecimiento.
- Usó el término DEMENCIA tanto como sinónimo de locura como para referirse a una pérdida de memoria en la ancianidad debida a una enfermedad
- la pérdida de memoria en la vejez era consecuencia de una enfermedad ajena al propio envejecimiento.

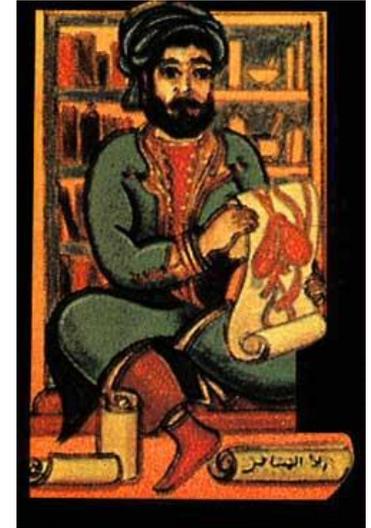
Ribera Casado JM. *“Ciceron y la Geriatria actual” Edit. Tracastell. Mdrid 2001.*





Algizar (Abu Jaafar Ahmed ibn Ibrahim Ibn Abi Khalid al-Jazzar al-Kaïraouani)(898-980).
Médecin arabe musulman

Le Livre de l'Amnésie et des Moyens de fortifier la Mémoire : "Kitab Al Nissian wa Toroq Taqwiati Adhakira".



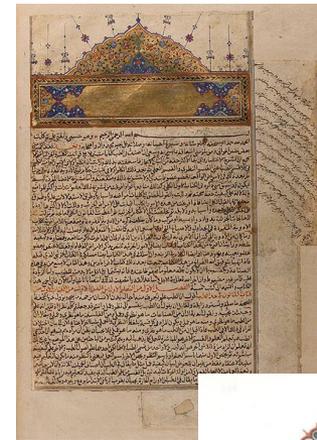
Le Viaticum a été imprimé en 1510



Otro médico árabe en el siglo noveno, Ishaq ibn Hunayn escribió un tratado sobre **"Fármacos para el olvido"**

The Salutary Treatise on Drugs for Forgetfulness (Risalah al-Shafiyah fi adwiyat al-nisyan) written in the 9th century by Ishaq ibn Hunayn.

- ***The Canon of Medicine*** is an encyclopedia of medicine in five books compiled by Persian philosopher Ibn Sīnā (Avicenna) and completed in 1025.
- En un capítulo titulado "**Régimen de vejez**", Avicenna refiere la "necesidad de las personas mayores de dormir profundamente ", y cómo sus cuerpos deberían ser ungidos con aceites y recomienda el ejercicio (caminar o montar a caballo). También se aporta información sobre la dieta, el estreñimiento y aparecen varias secciones dedicadas a pacientes de edades avanzadas.



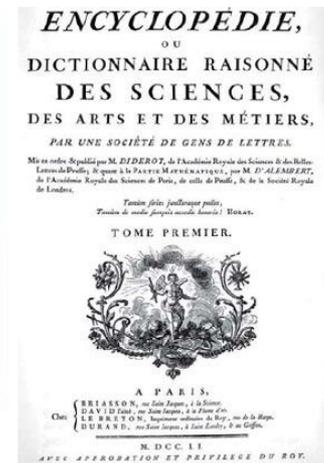
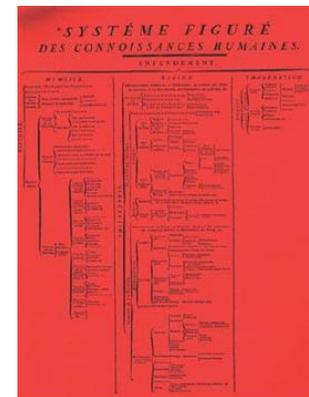
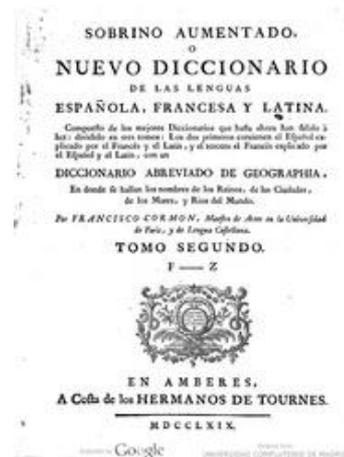
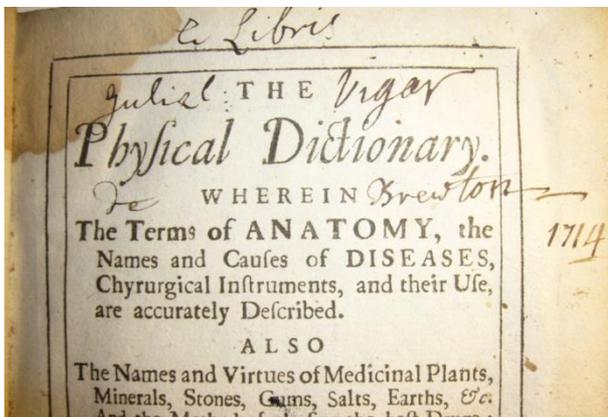
Neuroanatomy and neurophysiology

Avicenna discovered the cerebellar vermis—which he named "vermis"—and the caudate nucleus, which he named "tailed nucleus" or "nucleus caudatus". These terms are still used in modern neuroanatomy and neurophysiology. The *Canon* was also the earliest text to note that intellectual dysfunctions were largely due to deficits in the brain's middle ventricle, and that the **frontal lobe of the brain mediated common sense and reasoning**



SIGLO XVIII. EL ORIGEN MÚLTIPLE DE LA DEMENCIA

- La palabra *demencia* aparece por vez primera en lengua vernácula en el *Physical Dictionary* de Blancard, en 1726, con los significados de «Deficiencia mental extrema. Sin mente. Extinción de la imaginación y el juicio».
- El *Diccionario Español-Francés* de Sobrino (1791) la define como «Locura, extravagancia, extravío, alienación del espíritu».
- La raíz latina *demens* adquiere ya connotación médica a mediados de este siglo, como se aprecia en la *Enciclopedia Francesa* de Diderot y D'Alembert de 1754, distinguiéndose ya bien aquí la demencia de la *manía* y del *delirium*, y aceptándose además su reversibilidad en algunos casos, **la posibilidad de presentación a cualquier edad y su carácter plurietiológico.**



SIGLO XIX. LA ORGANICIDAD DE LA DEMENCIA

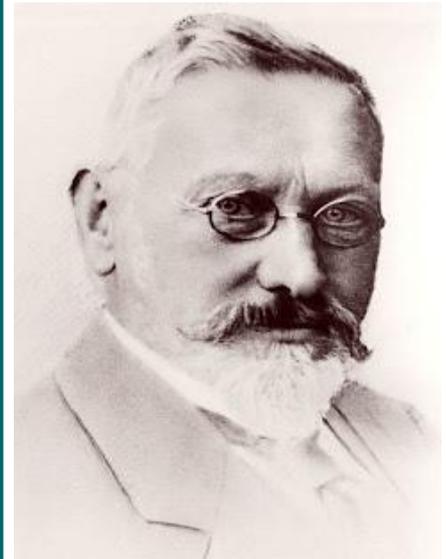


Es en este siglo cuando se empieza a perfilar con claridad la organicidad de la demencia.

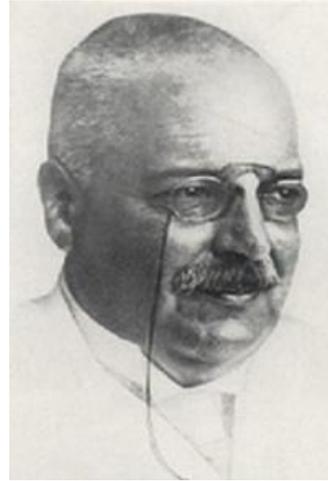
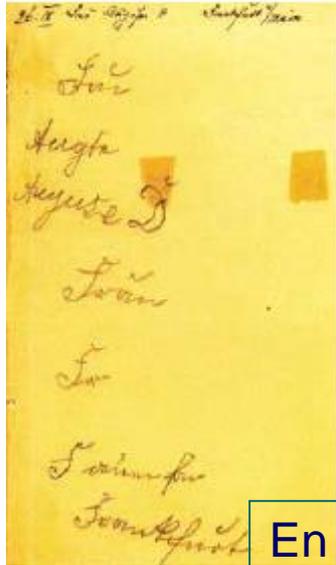
En 1822, Bayle demostraba que los síntomas físicos y mentales de la *parálisis general progresiva* (PGP), enfermedad infecciosa tratable que cursa con demencia eran debidos a una aracnoiditis crónica. Esto hizo cambiar el concepto de demencia, que empezó a considerarse el resultado de una enfermedad orgánica.

Binswanger, en 1898 : **demencia presenil**. El término *demencia* empezaba a delimitarse: aparecía tanto en la edad senil como antes de ella, y estaba causada por una enfermedad orgánica cerebral, lo que la diferenciaba de las neurosis.

Hacia 1900 estaban ya bien individualizadas la *demencia senil*, la *demencia arterioesclerótica* y algunas formas de *demencia subcortical*, entre ellas la descrita por George Huntington en Long Island en 1872.



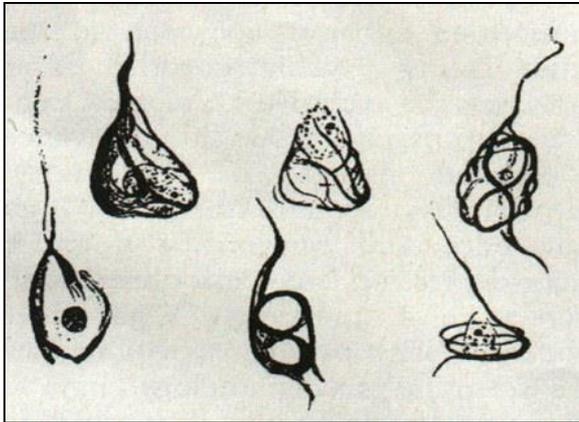
SIGLO XX. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



«Una enfermedad grave característica de la corteza cerebral»

En 1906, Alzheimer presenta ante la Sociedad Médica Alemana el primer caso de la enfermedad que lleva su nombre, el de *Augusta D.*

Tras comenzar con un delirio celotípico, la paciente había sufrido una rápida y progresiva pérdida de memoria acompañada de alucinaciones, desorientación en tiempo y espacio, paranoia, trastornos de la conducta y un grave trastorno del lenguaje. Falleció el 8 de abril de 1906 por una septicemia, secundaria a úlceras por presión y neumonía.





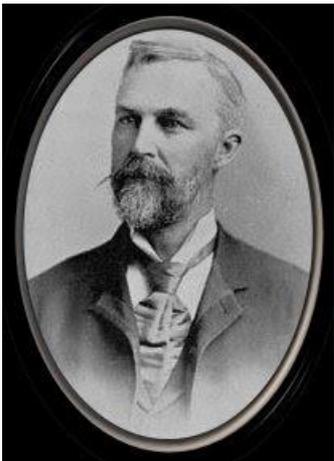
En tres artículos publicados entre 1892 y 1904, Pick describió los síntomas de las demencias frontotemporales

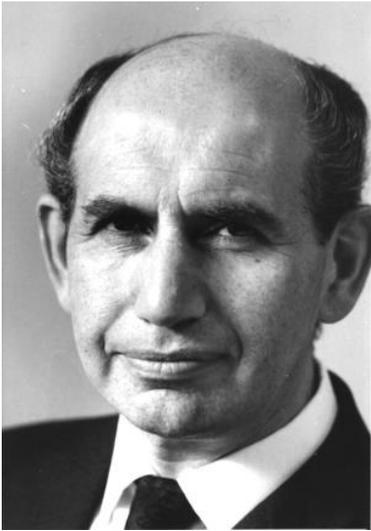
Emil Kraepelin, 1910. Manual de Psiquiatría.

Enfermedad de Alzheimer, una forma de *senium praecox* (senilidad precoz o demencia precoz).



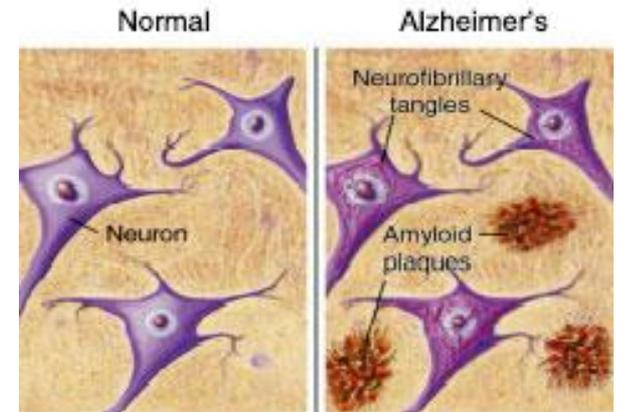
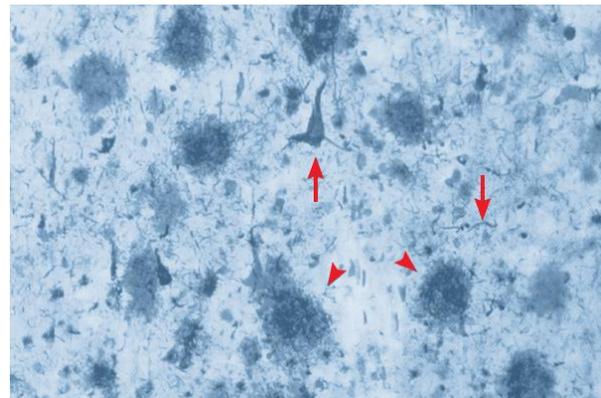
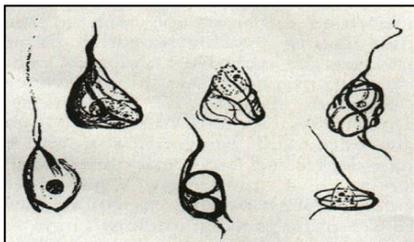
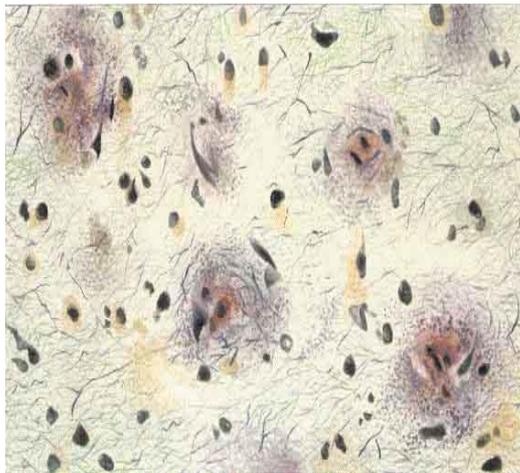
El estudio neuropatológico con microscopía óptica de cerebros de pacientes con demencia asentó la hipótesis de que las demencias primarias eran causadas por **degeneración** del parénquima cerebral o por **lesiones vasculares** (arterioesclerosis). **Hacia 1900 ya se habían individualizado la demencia senil, la arterioesclerótica** (reblandecimiento cerebral por isquemia crónica), **las demencias infecciosas** (la parálisis general), **la demencia traumática y algunas de las subcorticales** (por ejemplo, la enfermedad de Huntington)





En 1955, Sir Martin Roth publicó una investigación fundamental para el estudio científico de la demencia, en la que se establecían las semejanzas entre la demencia senil y la presenil (es decir la anterior a los 65 años).

Más tarde, el grupo de Roth hizo una nueva aportación al demostrar la relación existente entre la gravedad de la demencia y el número de placas seniles y ovillos neurofibrilares presente en determinadas áreas cerebrales. Estos mismos autores demostraron la relación entre el volumen del tejido cerebral lesionado (infartado) y la intensidad de la demencia vascular



1906-1960: First discovery

Dr. Alois Alzheimer



1970-1979: Modern Research Era



1980-1989: Awareness and momentum



1906

"a peculiar disease"

1910

"Enfermedad de Alzheimer"

1974

National Institute on Aging

1984

Beta-amyloid

1986

Tau

1987

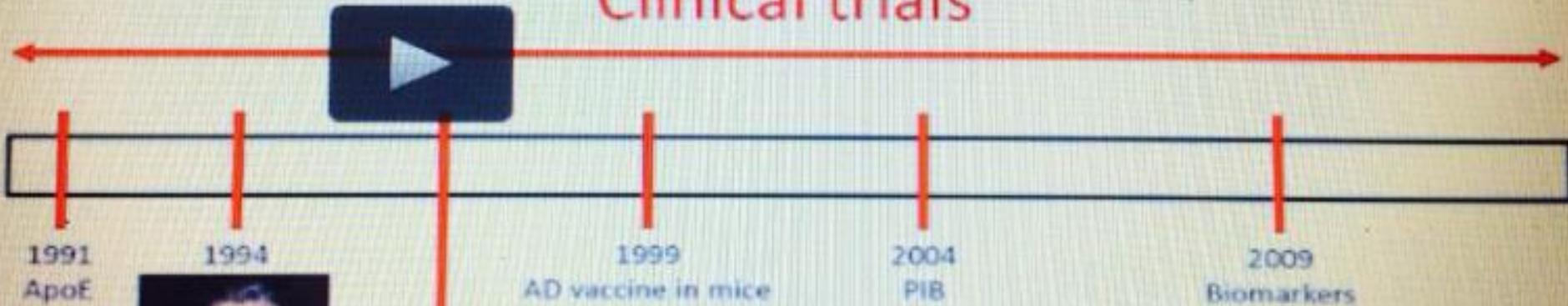
First clinical trial
tacrine



1990-1999: Treatments emerge

2000-2009: Progress and hope

Clinical trials



1991
ApoE

1994

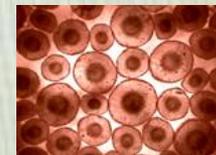
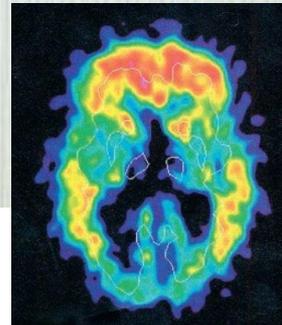


1995
First transgenic
mouse model

1999
AD vaccine in mice

2004
PIB

2009
Biomarkers





¿ DÓNDE ESTAMOS ?

¿ DÓNDE VAMOS ?

IMPACTO DE LAS DEMENCIAS

-EL IMPACTO CIENTÍFICO : referencias a demencia en la literatura médica eran escasísimas hasta hace pocos años (de 3 en 1935 y 25 en 1950, más de 90000 en 2007, más de 125000 en 2014).

- En nuevas tecnologías :



7/4/2015 demencia - Buscar con Google

 demencia +Jose Antonio

Web Imágenes Noticias Vídeos Libros Más ▾ Herramientas de búsqueda

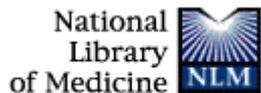
Aproximadamente 8.450.000 resultados (0,26 segundos)

7/4/2015 Alzheimer. - Buscar con Google

 Alzheimer. +Jose Antonio

Web Imágenes Noticias Vídeos Libros Más ▾ Herramientas de búsqueda

Aproximadamente 85.300.000 resultados (0,40 segundos)



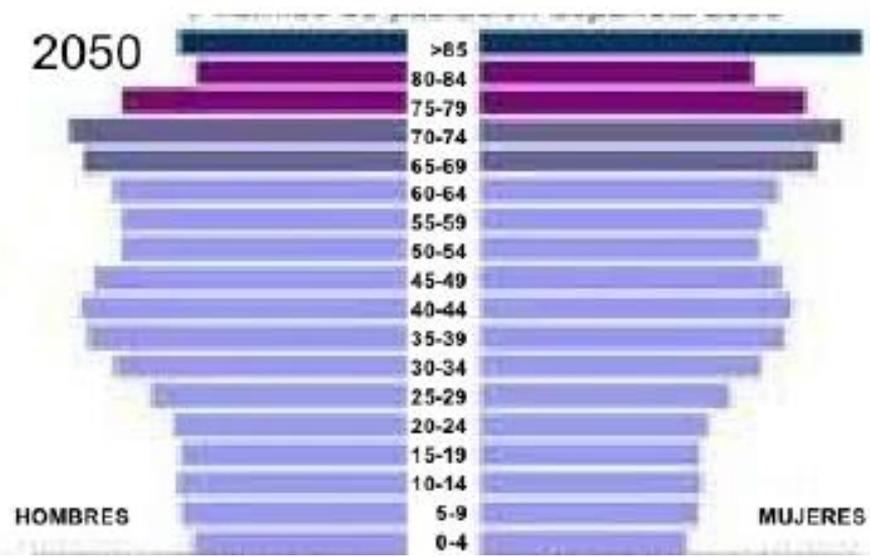
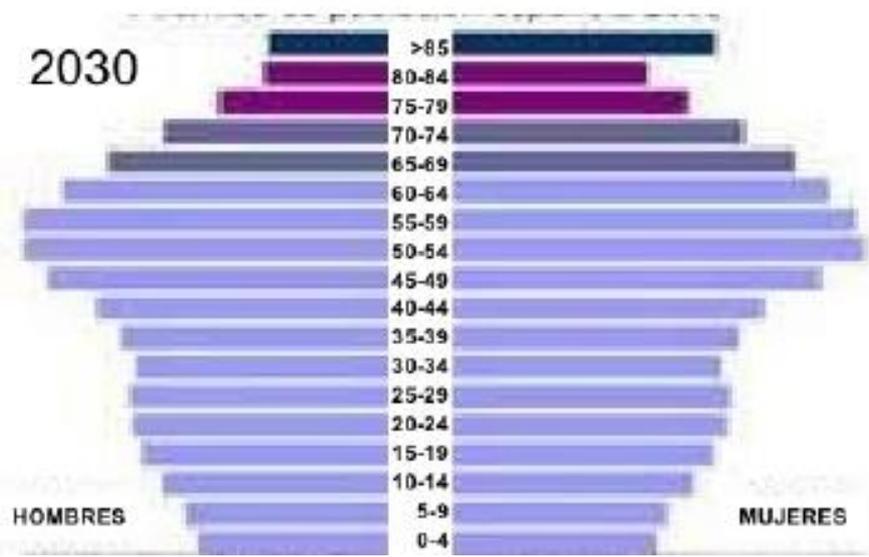
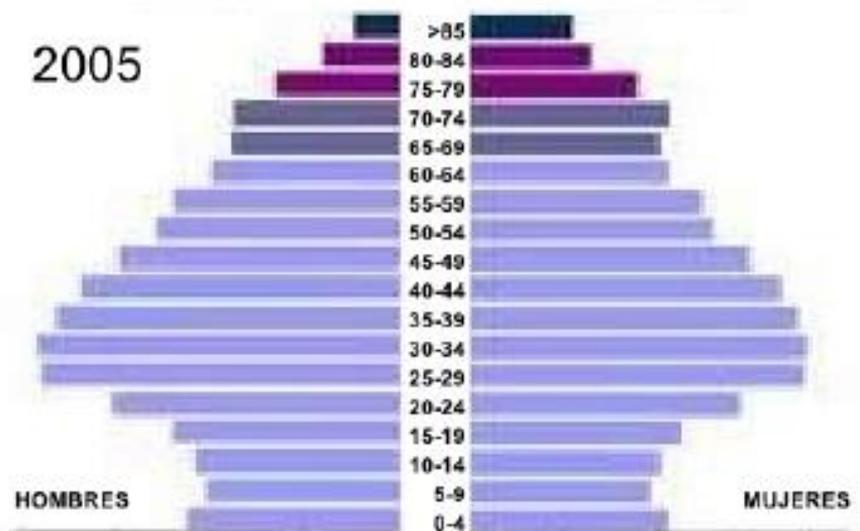
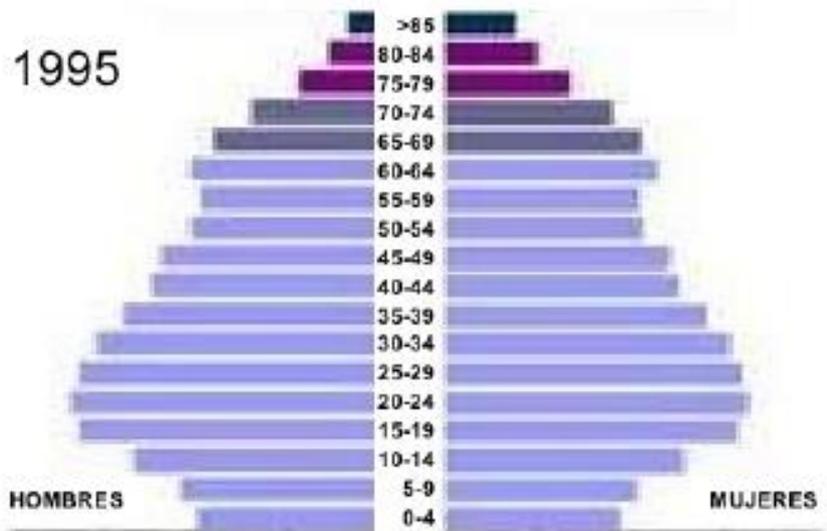
7/4/2015 alzheimer 2014 - PubMed - NCBI

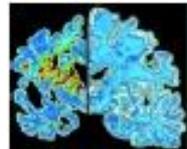
PubMed

Summary 20 per page Sort by Publication Date

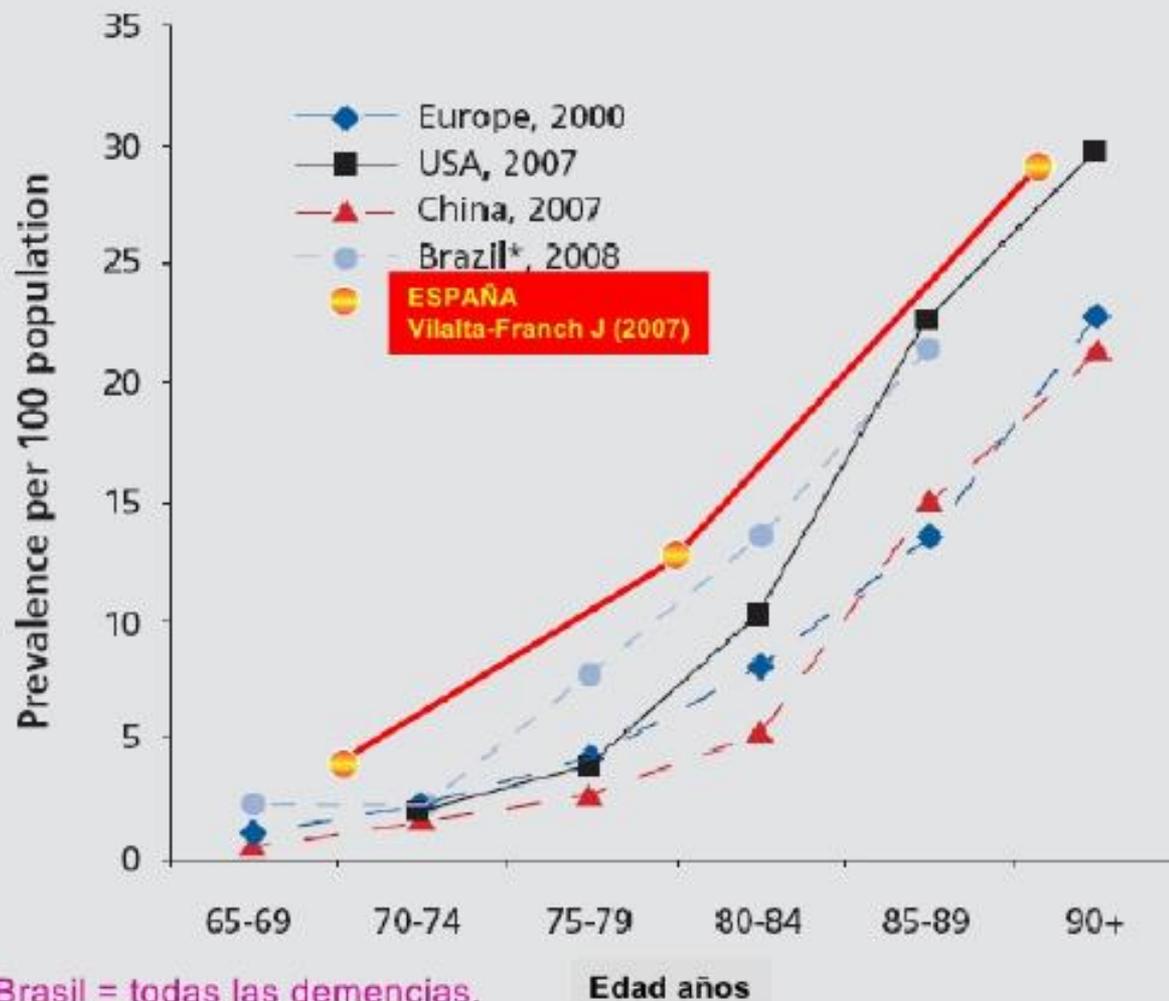
Results: 1 to 20 of 5443

PIRÁMIDE POBLACIÓN ESPAÑOLA





PREVALENCIA DE LA DEMENCIA DE ALZHEIMER EN RELACIÓN CON LA EDAD.

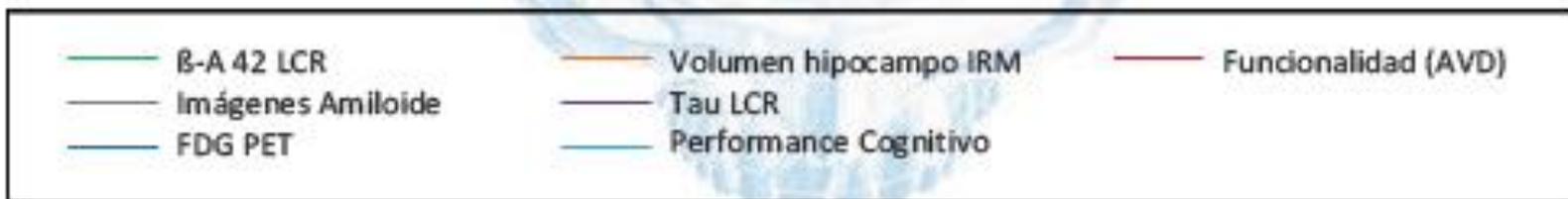
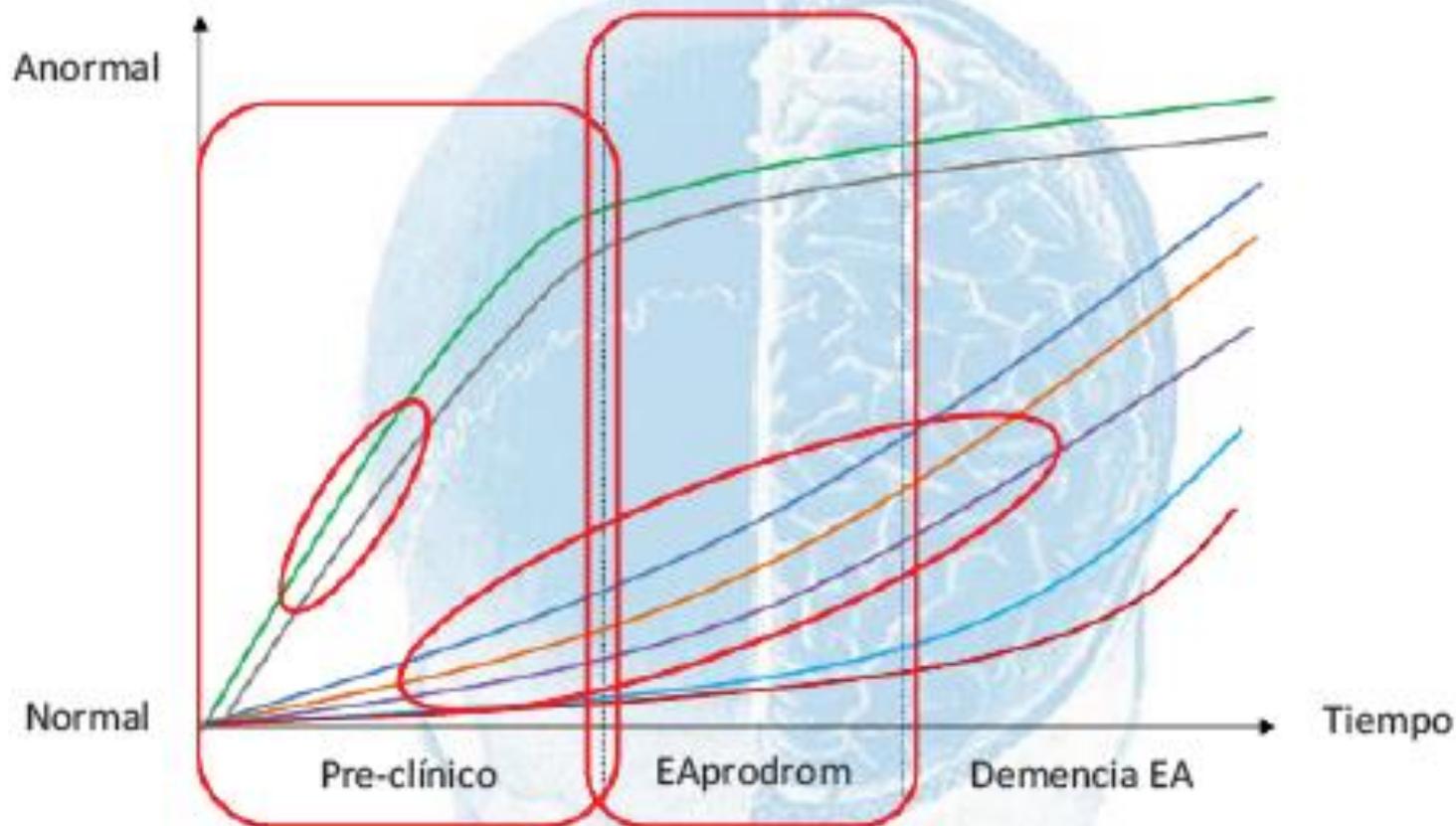


CONTINUUM CLÍNICO COGNITIVO-FUNCIONAL



<p>← AMAE →</p>	<p>← DECAE →</p>	<p>L E V E</p>	<p>M O D E R A D A</p>	<p>M O D E R A D A --- G R A V E</p>	<p>G R A V E</p>
<p>Alteración o deterioro cognitivo si demencia o con demencia dudosa</p> <p>← →</p>					

Progresión de la enfermedad de Alzheimer desde estadios pre-clínicos



DEMENCIA

DEMENCIA

- FASE SILENTE

Pérdida de neuronas y sinapsis en cortex entorrinal

ENFER. SILENTE (más de 10 a.)

- DCL

Neurodeg. llega a estruct. hipocampales y parahipocampales

1ª manifest. clínicas : dificultad cada vez > en memoria y atención pero conserva ABVD

- DEMENCIA :

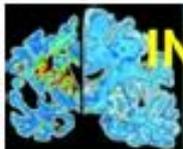
- * Leve
- * Moderada
- * Severa

alt. arquitectura estruct., met y importantes en temporales (5 o + otras esferas

⇒ IMPACTO FUNCIONAL Y ALT. AFECTIVAS Y CONDUCTUALES

1º SIND. CLÍNICO

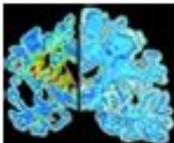
2º SIND. CLINICO



INICIO Y PREVALENCIA DE SÍNTOMAS PSICOCONDUCTUALES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN RELACIÓN CON EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

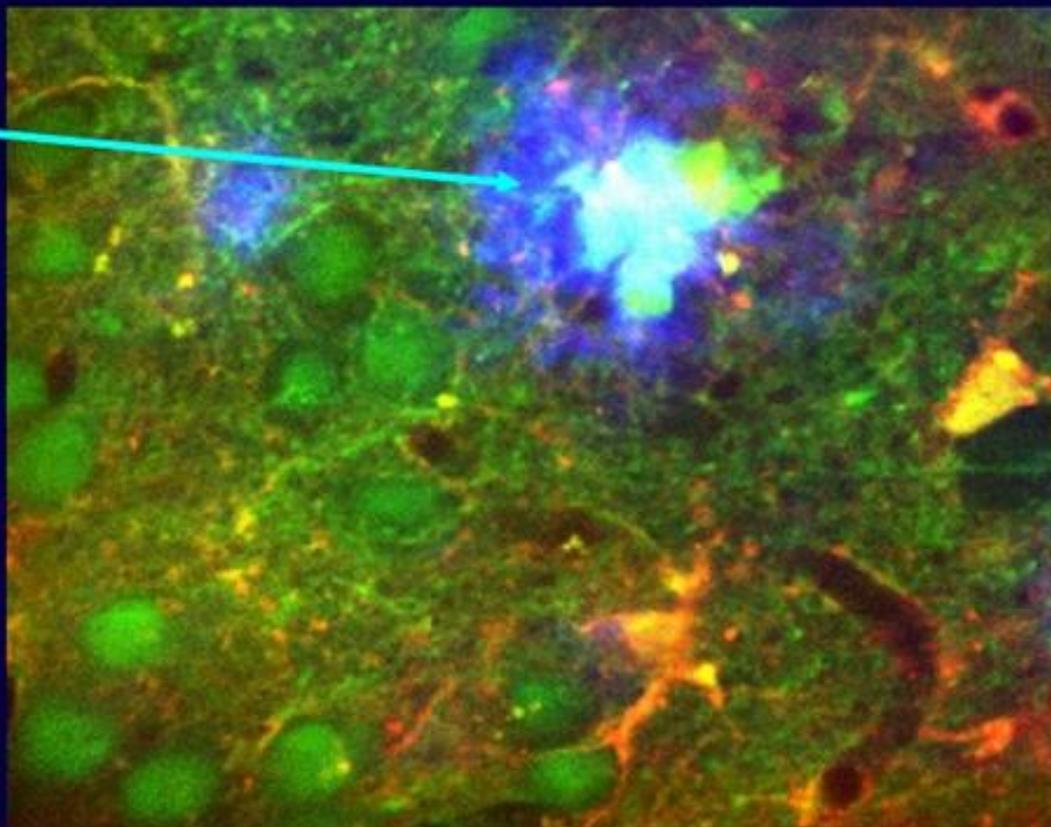
Prevalencia
(% pacientes)
100





PROTEINA β AMILOIDE

PROTEINA
 β AMILOIDE



La enfermedad de Alzheimer está causada, aparentemente, por la acumulación de placas de una proteína llamada beta amiloide por lo que la eliminación de esta proteína se ha convertido en el objetivo de casi toda la investigación que busca un tratamiento para esta enfermedad.

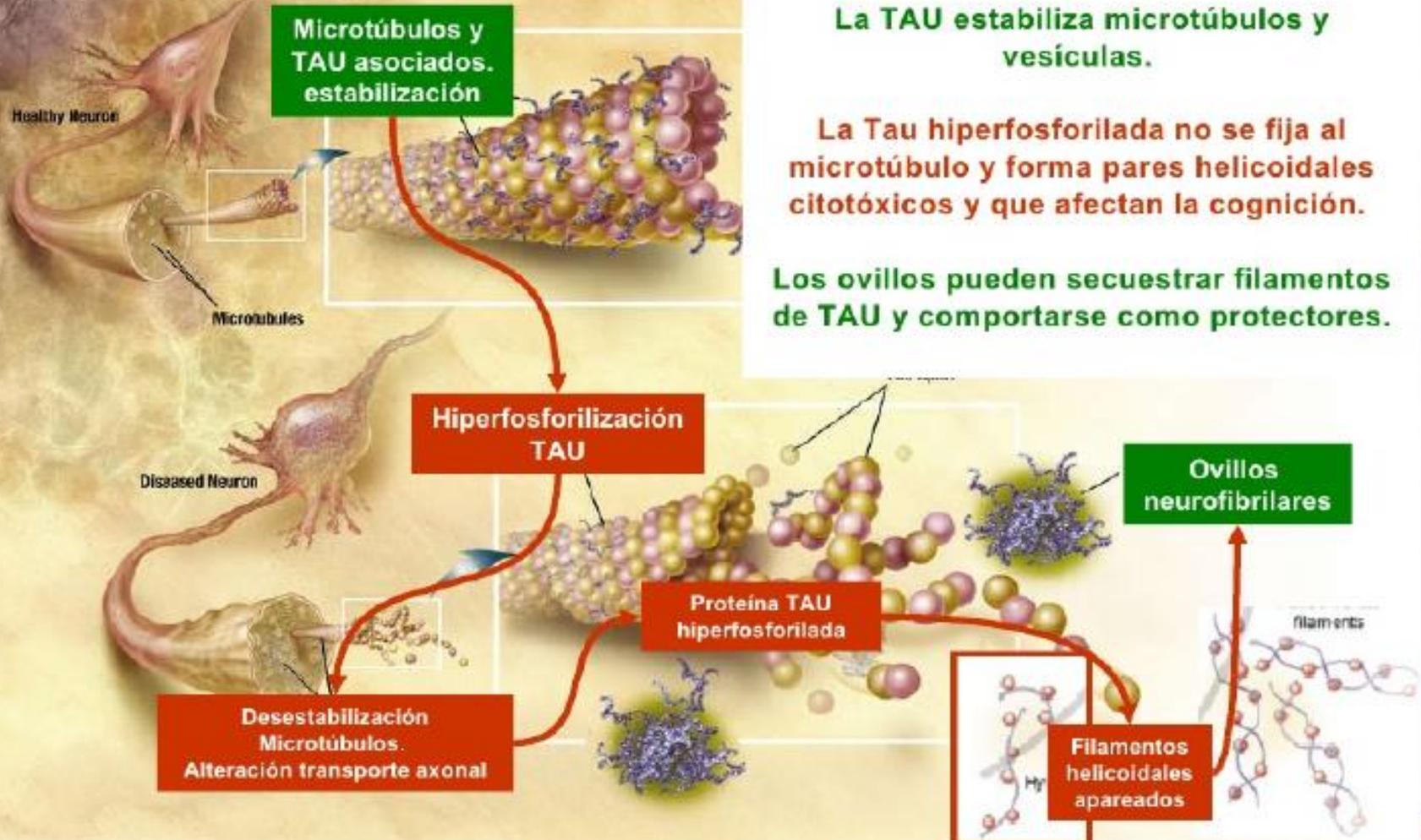
OVILLOS NEUROFIBRILARES EN ALZHEIMER

El nº de ovillos neurofibrilares es un marcador patológico de la gravedad de la EA.

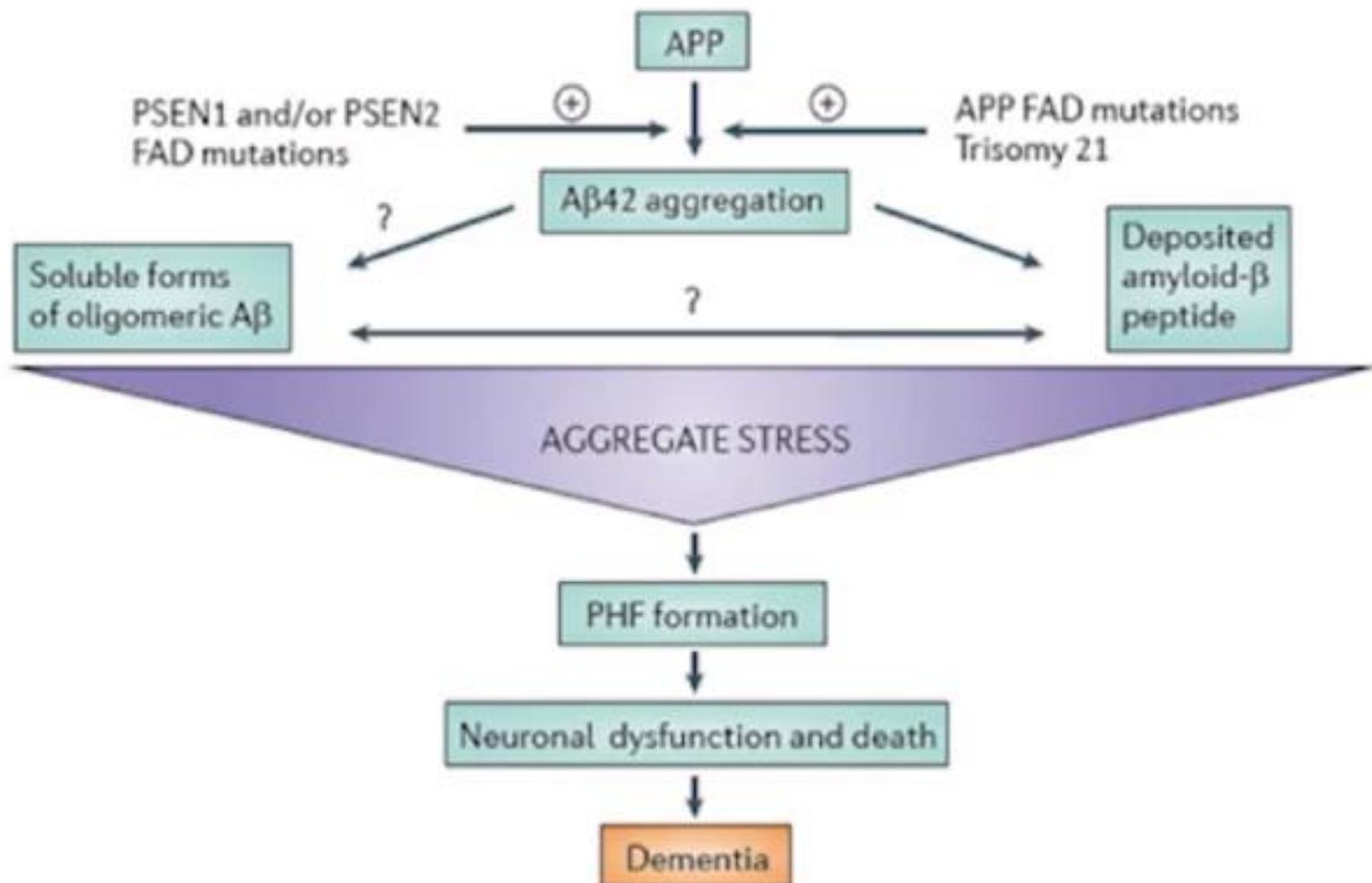
La TAU estabiliza microtúbulos y vesículas.

La Tau hiperfosforilada no se fija al microtúbulo y forma pares helicoidales citotóxicos y que afectan la cognición.

Los ovillos pueden secuestrar filamentos de TAU y comportarse como protectores.

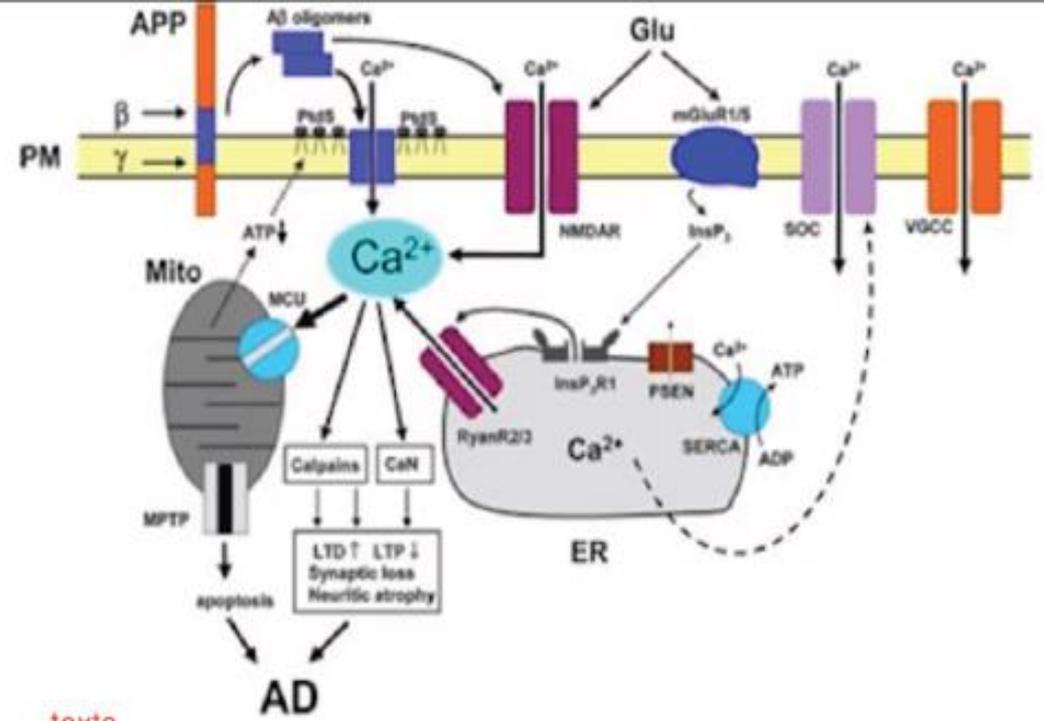


The amyloid cascade hypothesis

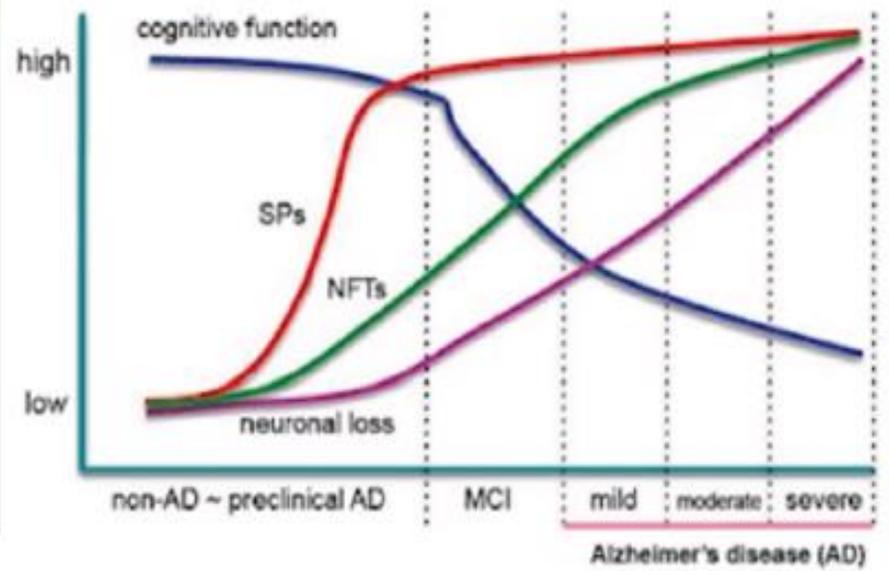
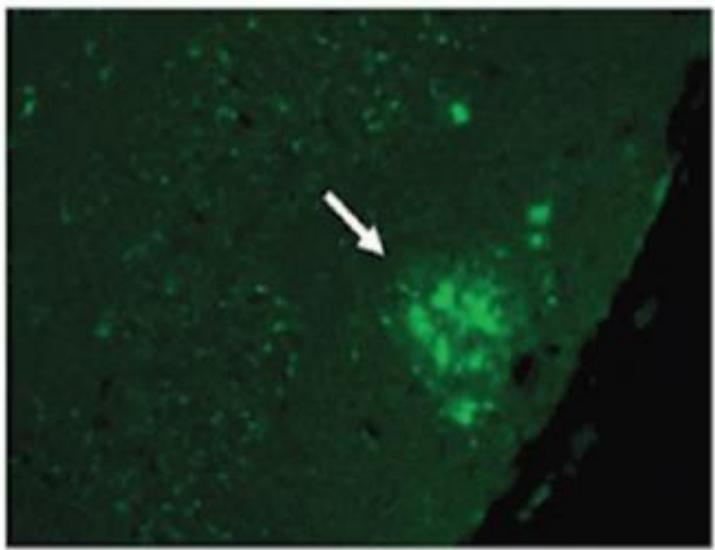


• Aβ-induced cellular toxicity

- Oxidative and nitrosative stress
- Mitochondrial dysfunction
- Cell death



texto



Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease:
Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's
Association workgroups on diagnostic guidelines
for Alzheimer's disease

Hypothetical model of AD pathophysiological cascade

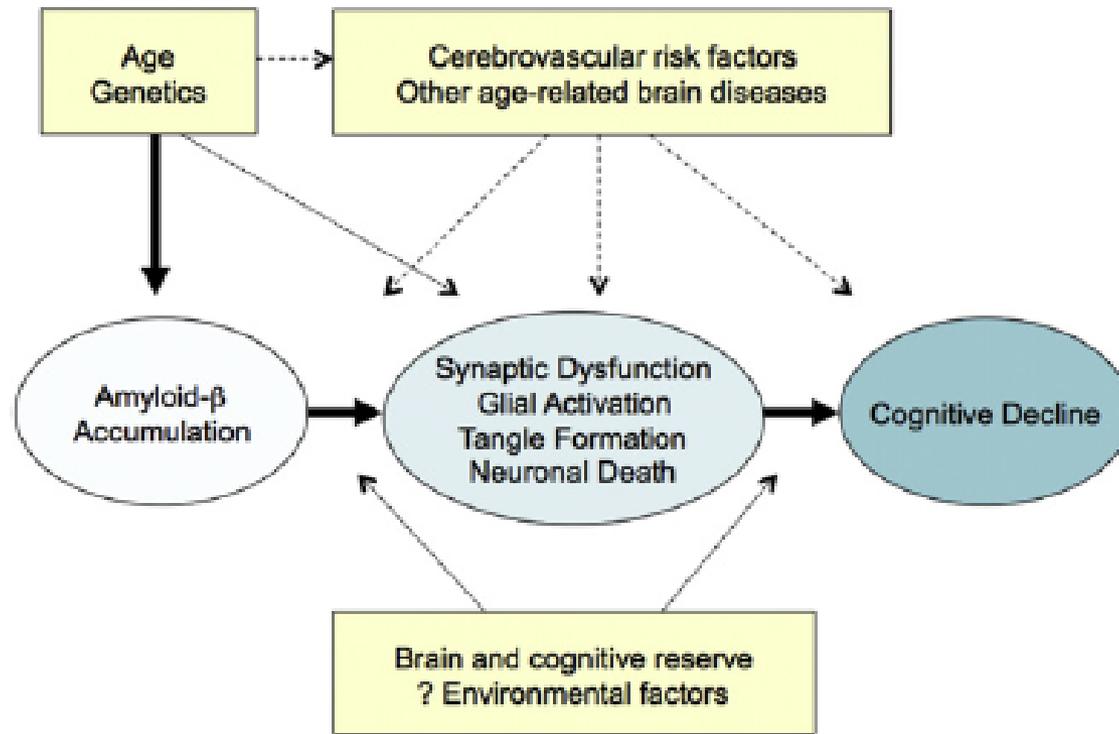
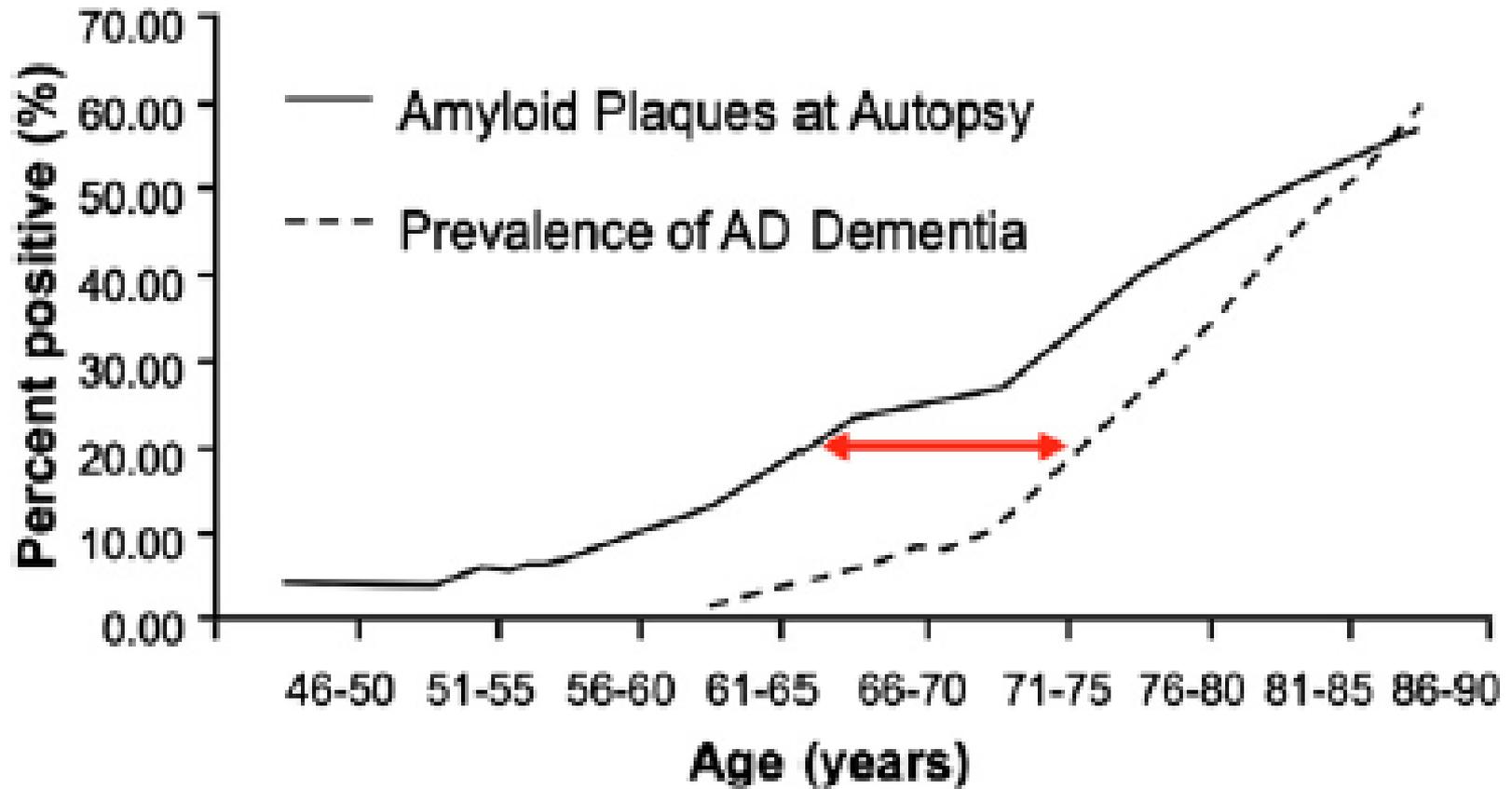


Fig. 2. Hypothetical model of the Alzheimer's disease (AD) pathophysiological sequence leading to cognitive impairment. This model postulates that amyloid beta ($A\beta$) accumulation is an "upstream" event in the cascade that is associated with "downstream" synaptic dysfunction, neurodegeneration, and eventual neuronal loss. Note that although recent work from animal models suggests that specific forms of $A\beta$ may cause both functional and morphological synaptic changes, it remains unknown whether $A\beta$ is sufficient to incite the neurodegenerative process in sporadic late-onset AD. Age and genetics, as well as other specific host factors, such as brain and cognitive reserve, or other brain diseases may influence the response to $A\beta$ and/or the pace of progression toward the clinical manifestations of AD.

Appearance of Plaques vs. Dementia



Stage 1

Asymptomatic amyloidosis

- High PET amyloid tracer retention
- Low CSF $A\beta_{1-42}$

Stage 2

Amyloidosis + Neurodegeneration

- Neuronal dysfunction on FDG-PET/fMRI
- High CSF tau/p-tau
- Cortical thinning/Hippocampal atrophy on sMRI

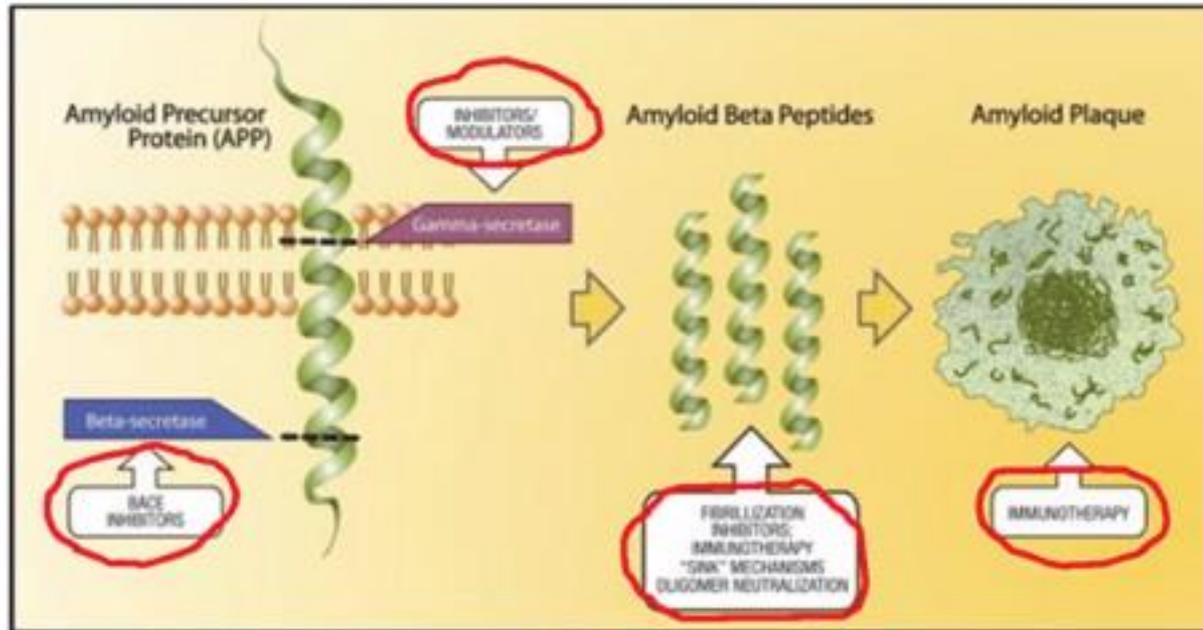
Stage 3

Amyloidosis + Neurodegeneration + Subtle Cognitive Decline

- Evidence of subtle change from baseline level of cognition
- Poor performance on more challenging cognitive tests
- Does not yet meet criteria for MCI

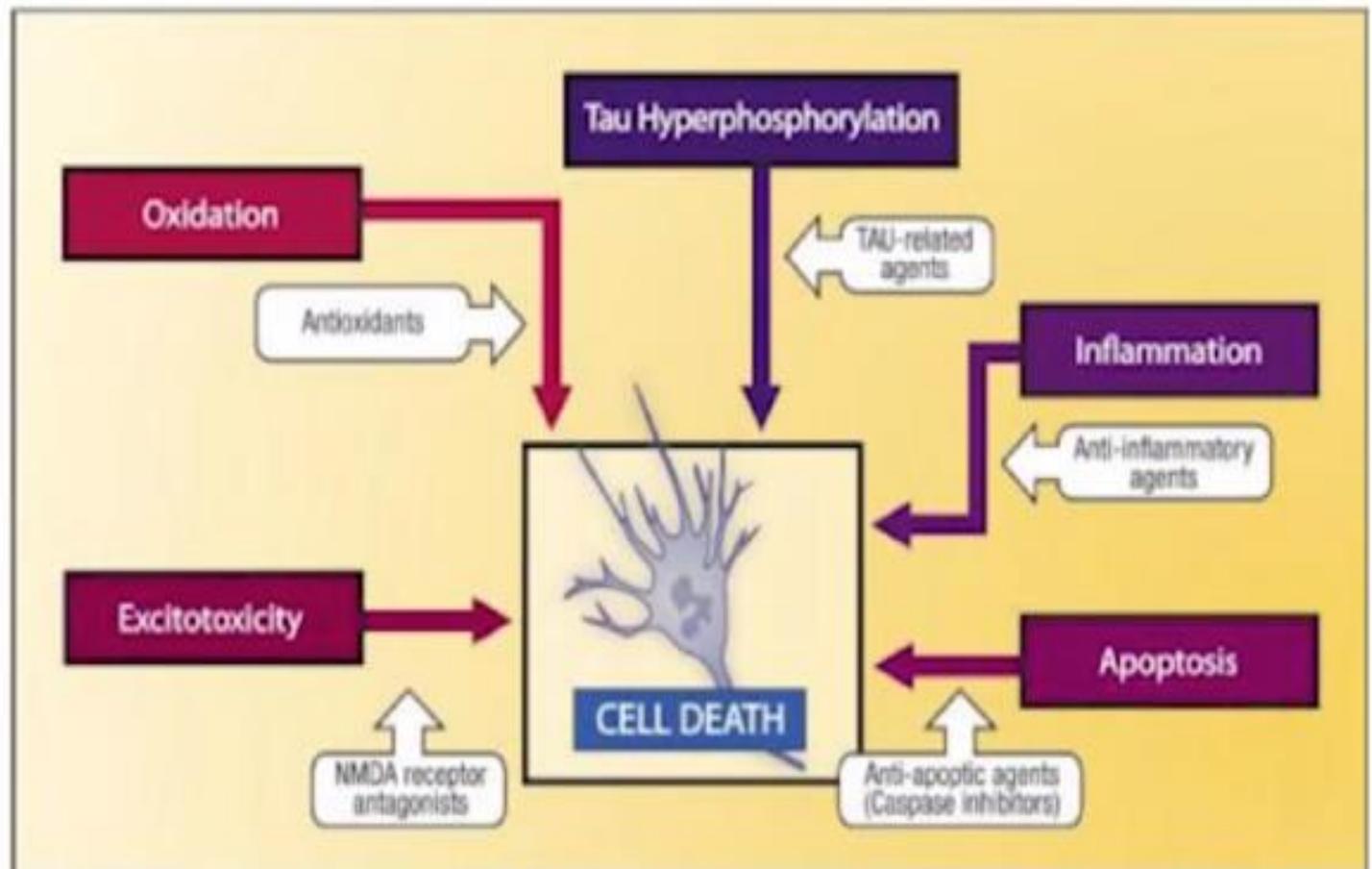
MCI → AD dementia

➤ Amyloidogenic Pathways: Possible Therapeutic Targets



Salloway, S. et al. *Alzheimer's and Dementia* 2008; 4: 65-79

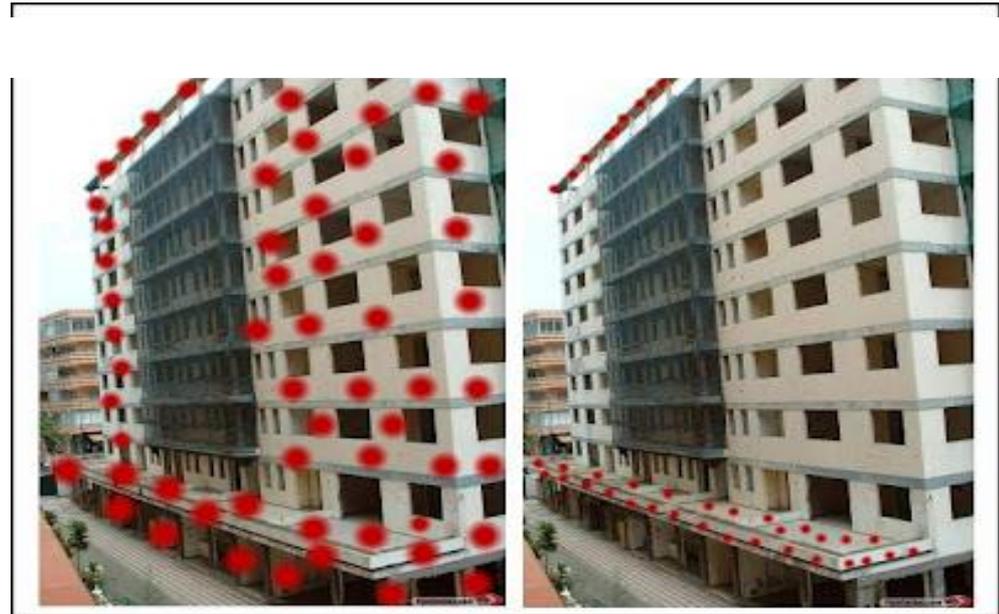
➤ Secondary Pathways: Possible Therapeutic Targets



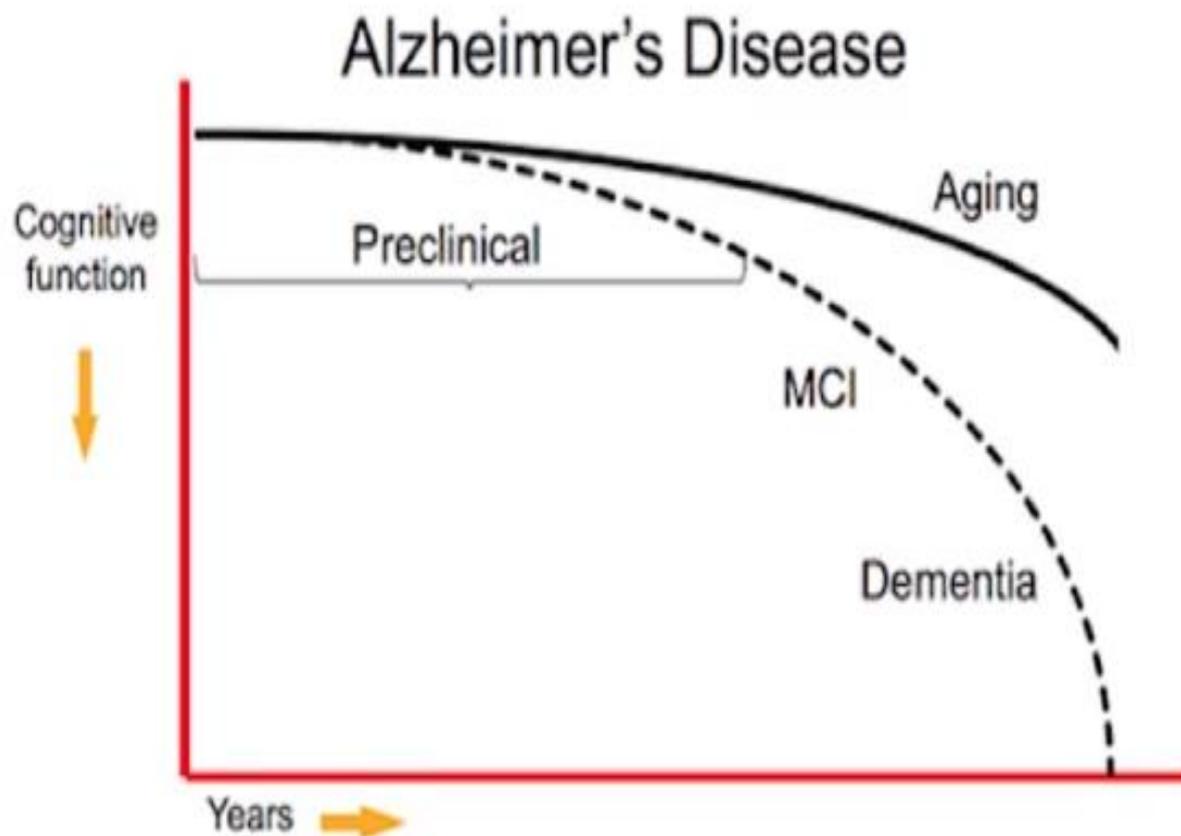


- En muchos casos, cuando se realiza el diagnóstico el daño neuropatológico subyacente es muy importante y afecta de forma generalizada a un gran número de áreas cerebrales.

- Lo ideal es hacer un diagnóstico más precoz posible, en la fase prodrómica o, mejor aún, en la fase preclínica



➤ Biomarkers



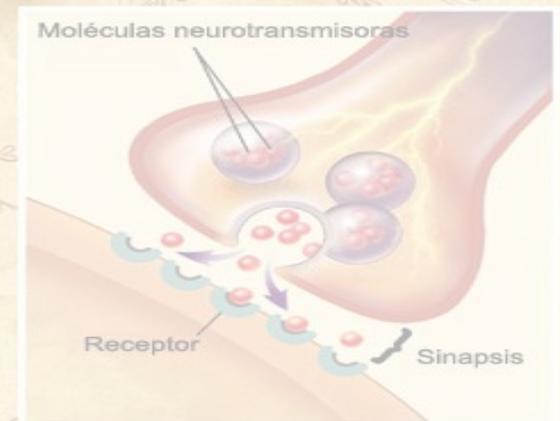
A growing need for non-invasive based technology for rapid testing

--- Biomarcadores para detección precoz :

- Neuroimagen
- Determinación de proteínas en fluidos cerebrospinales
- Detección de proteínas en sangre
- Perfil genético

-- Deterioro cognitivo leve

- “Marcadores” neuropsicológicos



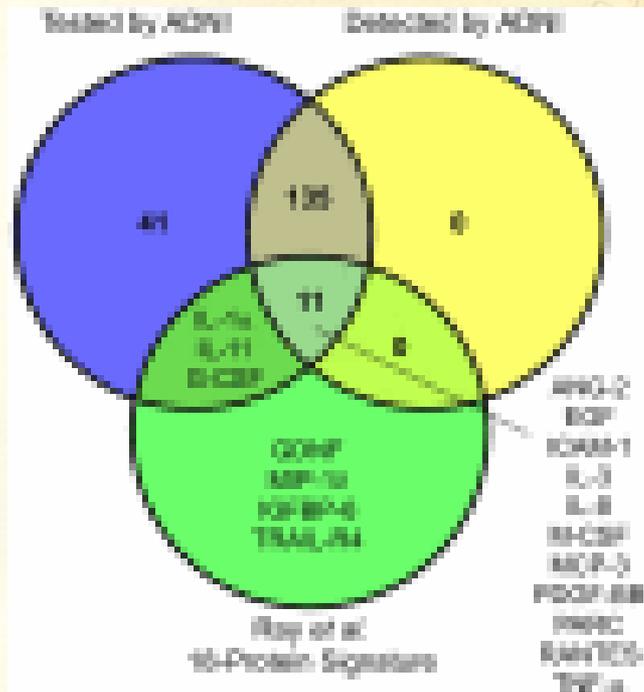
PLoS One. 2012; 7(4): e34341.

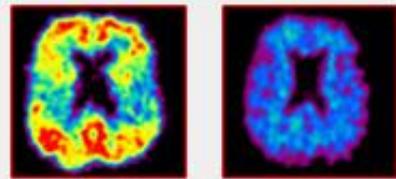
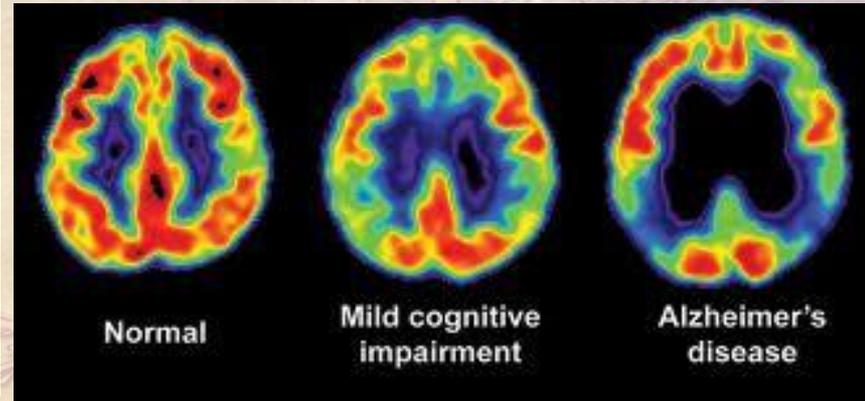
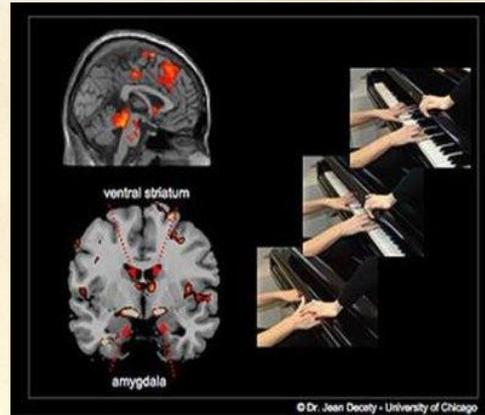
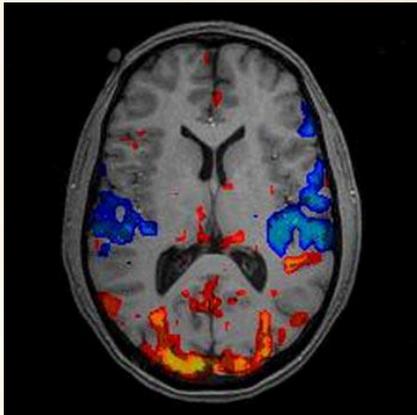
Published online 2012 April 2.

PMCID: PMC3317783

Multivariate Protein Signatures of Pre-Clinical Alzheimer's Disease in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) Plasma Proteome Dataset

Daniel Johnstone, Elizabeth A. Milward, Regina Berretta, Pablo Moscato, and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative



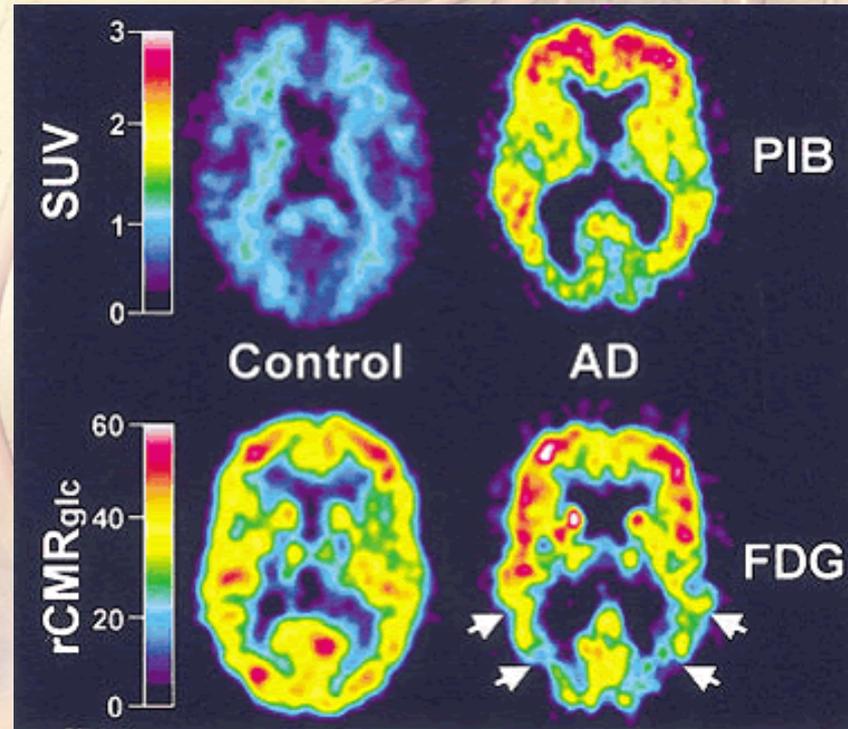


PIB Brain Scan

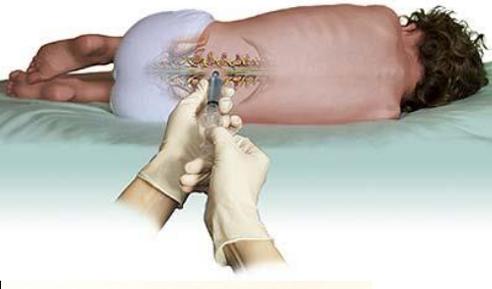
Red = Amyloid

The PET brain scan on the left is of a person with mild Alzheimer's disease, and the scan on the right is from a healthy adult. Red areas show the greatest levels of amyloid, and the dark blue indicates no amyloid. The other colors—in order like the colors of a rainbow—show progressively lower levels of amyloid.

*Image credit:
University of Pittsburgh
Medical Center*



Biomarcadores en el LCR en la EA inicial y prodrómica



- Los niveles de proteína A β 1-42 y la proteína tau en el LCR se han convertido en marcadores biológicos potentes de la patología relacionada con la EA.

Monge-Argiles JA, Sanchez-Paya J, Munoz-Ruiz C, Pampliega-Perez A, Montoya-Gutierrez J, Leiva-Santana C. Biomarcadores en el liquido cefalorraquideo de pacientes con deterioro cognitivo leve: metaanálisis de su capacidad predictiva para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol 2010; 50: 193-200.

- Se han encontrado niveles bajos de A β 1-42 en el LCR de la mayoría de los pacientes que tienen un diagnóstico clínico de EA incluso varios años antes de la aparición de la sintomatología clínica.

Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol 2010; January 9. [Epub ahead of print]



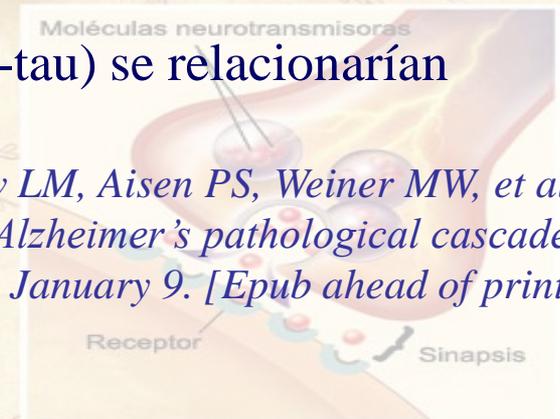
Biomarcadores en el LCR en la EA inicial y prodrómica

La presencia de proteína tau en el LCR es un indicador de cambios patológicos y se ha asociado con pérdida neuronal, mientras que la proteína tau fosforilada en el LCR refleja el estado de fosforilación de tau en el cerebro. El aumento de tau en LCR se correlaciona con la presencia de ovillos neurofibrilares en la autopsia

Tapiola T, Overmyer M, Lehtovirta M, Helisalmi S, Ramberg J, Alafuzoff I, et al. The level of cerebrospinal fluid tau correlates with neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. Neuroreport 1997; 8: 3961-3.

Las concentraciones de fosfo-tau (P-tau) y tau total (T-tau) se relacionarían con el grado de afectación clínica de la EA.

Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol 2010; January 9. [Epub ahead of print]



Biomarcadores en el LCR en la EA inicial y prodrómica

- Las reducciones de $A\beta_{1-42}$ en el LCR pueden predecir la evolución de pacientes amnésicos hacia demencia cuando se combina con T-tau y P-tau , por lo tanto, la identificación de los pacientes que se encuentran en la fase prodrómica de la enfermedad.
- La capacidad predictiva de estos marcadores puede incluso aplicarse en fases previas, al haberse demostrado que los niveles altos de la razón T-tau/ $A\beta_{1-42}$ o P-tau/ $A\beta_{1-42}$ en el LCR predicen el declive de CDR (*Clinical Dementia Rating*) = 0 a CDR > 0, lo que implica un deterioro funcional y cognitivo

Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid (42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. Arch Neurol 2007; 64: 343-9

Biomarcadores en el LCR en la EA inicial y prodrómica

- La combinación de T-tau y P-tau altas y A β 1-42 baja tiene un alto valor predictivo para identificar los casos de EA-Prod en pacientes con DCL.

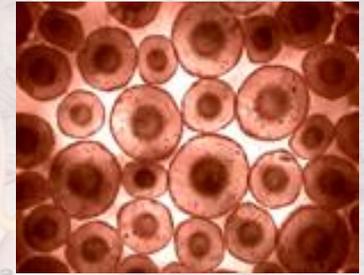
Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H.
Cerebrospinalfluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease.
Nat RevNeurol 2010; 6: 131-44.

Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al.
Cerebrospinal fluid biomarkersignature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative
subjects. Ann Neurol 2009; 65: 403-13

Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, et al. Prevalence
and prognostic value of CSFmarkers of Alzheimer's disease pathology in patients
withsubjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA
study: a prospective cohort study.
LancetNeurol 2009; 8: 619-27.

Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al.
CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive
impairment. JAMA 2009; 302: 385-93.

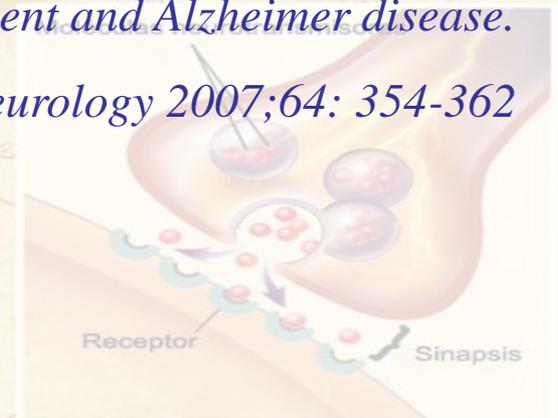
Biomarcadores en plasma



La ratio β -amiloide₄₂/ β -amiloide₄₀ plasmáticos puede ser un marcador premórbido útil para identificar sujetos ancianos de raza blanca cognitivamente normales que se encuentran en riesgo aumentado de desarrollar DCL o EA.

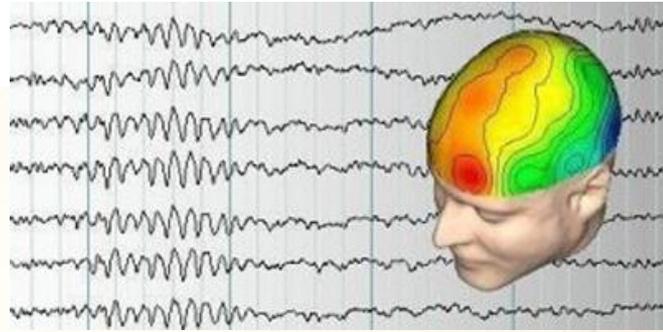
*Neill R Graff-Radford, Julia E Crook et al.
Association of low plasma β -Amyloid₄₂/ β -Amyloid₄₀ ratios with imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease.*

Archives of Neurology 2007;64: 354-362

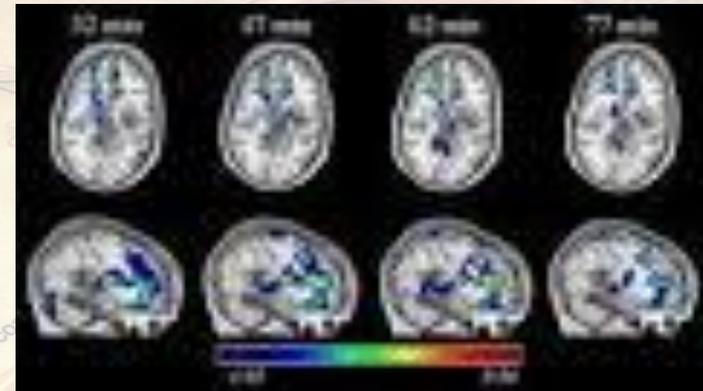


Otras opciones : EEG y MEG

Actividad espontánea electroencefalográfica y magnetoencefalográfica como marcador de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve.

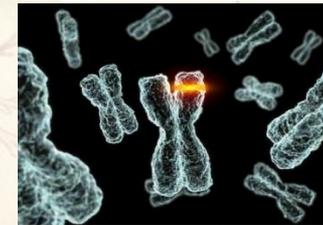


*Fernández, Alberto; Gil Gregorio, Pedro; Maestú, Fernando.
Revista española de Geriatria y Gerontología. 2012 Feb;47(1):27-32.*



ESTUDIOS GENÉTICOS

- La mayoría son de riesgo, no de estado.
- Los más exactos tienen que ver con mutaciones de los tres genes que causan la EA de inicio precoz : PS1(Cr14), PS2(Cr1) y PPA(Cr21).
- Genes que actúan como FR : APOE(alelo E4)



Neuropsicología de la EA prodrómica

- Las alteraciones en la memoria episódica y la memoria semántica podrían considerarse factores de riesgo para la evolución a EA

Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. Neurology 2007; 69: 1859-67.

Frisoni GB, Galluzzi S, Signorini M, Garibotto V, Paghera B, Binetti G, et al. Preliminary evidence of validity of the revised criteria for Alzheimer disease diagnosis: report of 2 cases. Alzheimer Dis Assoc Disord 2010; 24: 108-14.

- Se ha evidenciado que el deterioro de la memoria episódica en fases incipientes de la EA está relacionado con la deposición de ovillos neurofibrilares en la corteza entorrinal y el hipocampo.

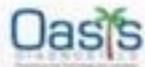
Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991; 82: 239-59.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Saliva levels of Abeta1-42 as potential biomarker of Alzheimer's disease: a pilot study

Felix Bermejo-Pareja^{1,2}, Desiree Antequera^{2,3}, Teo Vargas^{2,3}, Jose A Molina^{1,2}, Eva Carro^{2,3*}



Oasis Diagnostics to Develop Saliva Test for Alzheimer's Parkinson's



2012



DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA, DONACIÓN NC 0108, BTN-INCYL

(Hemiencefalo derecho procesado para congelación inmediata, hemiencefalo izquierdo procesado mediante fijación en formaldehído y posterior tallado y toma de muestras para inclusión en parafina). Peso total: 1150 g.

Hemiencefalo izquierdo:

El examen externo del hemisferio cerebral izquierdo muestra una convexidad con intenso aspecto edematoso difuso, sin evidencia de atrofia cortical. En la base cerebral, los vasos superficiales (polígono de Willis) presentan escasas placas de ateroma, sin estenosis significativa a ningún nivel. En cortes seriados coronales del hemisferio cerebral, se aprecia dilatación ventricular moderada, sin signos de atrofia regional. Se observan asimismo dos lesiones focales redondeadas, de límites netos, coloración blanquecina irregular y consistencia firme, localizadas en la circunvolución pericallosa, segmento medio, y en la sustancia blanca subcortical parietal dorso-lateral, de 1 y 2 cm de eje principal, respectivamente. El lóbulo temporal medial aparece en conjunto conservado. En cortes seriados sagitales del hemisferio cerebeloso, se observan múltiples nódulos de características macroscópicas superponibles a las descritas, el mayor de 3,5 cm de eje mayor. En cortes seriados transversales del tronco cerebral se aprecia despigmentación de la sustancia nigra compacta, sin otros hallazgos relevantes.

Diagnósticos macroscópicos:

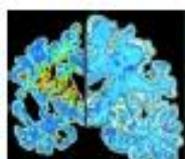
- MÚLTIPLES NÓDULOS INTRAPARENQUIMATOSOS SUPRA E INFRATENTORIALES SUGESTIVOS DE METÁSTASIS.
- EDEMA CEREBRAL GLOBAL.
- DILATACIÓN VENTRICULAR MODERADA.
- DESPIGMENTACIÓN DE LA SUSTANCIA NIGRA, SUGESTIVA DE PATOLOGÍA NEURODEGENERATIVA.



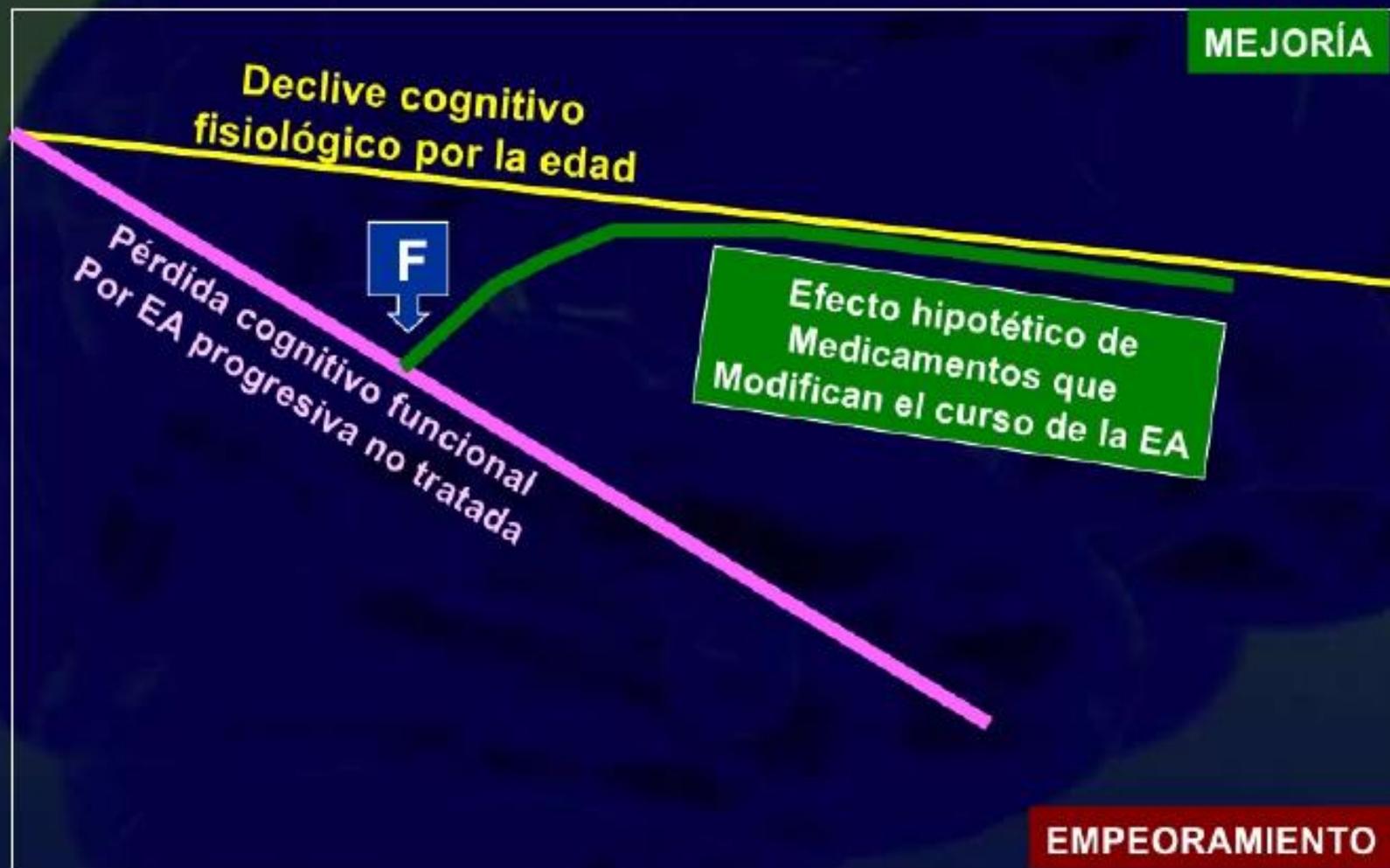
Cortesía de la DRA. R. LÓPEZ MONGIL

A black and white photograph of a young girl with curly hair, seen from behind, sitting on a wooden swing. She is holding a large, light-colored umbrella over her head. The swing is suspended by chains from a point above. The background shows a bright, hazy sky and some foliage. The ground in the foreground has a grid-like shadow pattern. The text "HACIA EL FUTURO" is overlaid in white, bold, sans-serif capital letters across the middle of the image.

HACIA EL FUTURO



INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO EN LA AUTONOMÍA FUNCIONAL Y COGNITIVA DE LOS PACIENTES CON EA, CON FÁRMACOS FUTUROS QUE MODIFIQUEN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD



Avenues for New AD Therapies

➤ **Prevent build up of plaque (anti-amyloid)**

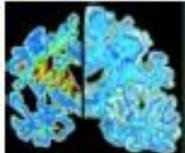
- slow or prevent amyloid production by inhibiting clipping enzymes or by vaccine therapy
- slow aggregation into plaques
- dissolve plaques
- increase clearance

➤ **Prevent build up of paired helical filaments (tau focused)**

- slow or prevent tau aggregation and dysfunction
- dissolve paired helical filaments

➤ **Prevent brain cell dysfunction and death**

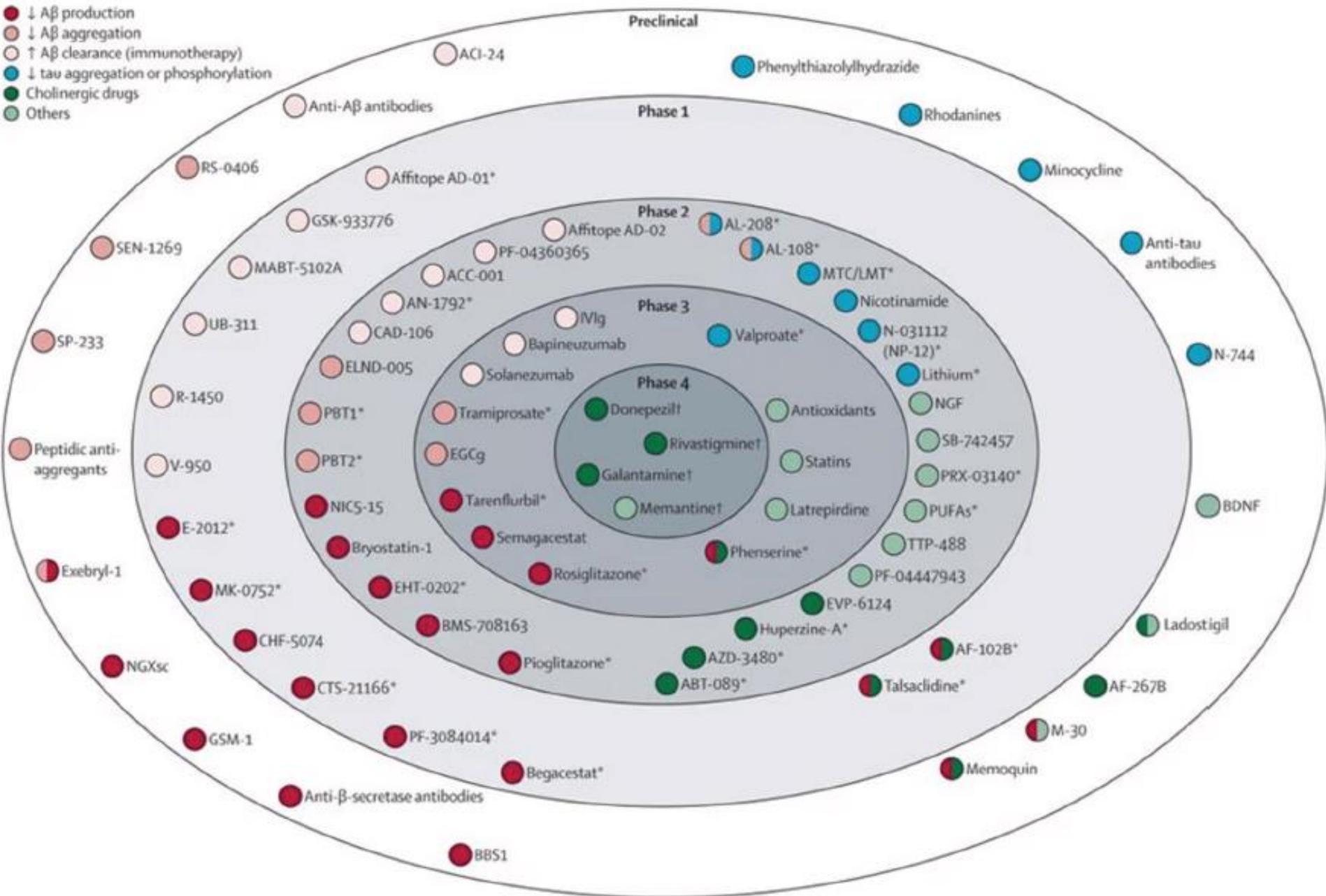
- slow or prevent oxidative stress, inflammation, reduced blood flow
- increase levels of protective molecules in brain
- maintain viable connections between cells



PERSPECTIVAS DE FUTURO EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER

- Inhibidores de la Acetilcolinesterasa.
- Inhibidores de la Butirilcolinesterasa.
- Liberadores de acetilcolina.
- Agonistas receptor nicotínico alfa4beta2.
- Agonistas parciales R-nicotínico alfa 7.
- Agonistas del R-muscarínico M1.
- Antagonistas del R-muscarínico M2.
- Antagonistas del R-muscarínico M3.
- Agonistas inversos del R-histaminérgico-3
- Antagonistas del R-histaminérgico-3
- Moduladores de los receptores GABA.
- Agonistas del receptor 5-HT1A.
- Antagonistas del receptor 5-HT3.
- Agonistas parciales del receptor 5-HT4.
- Antagonistas del receptor 5-HT6.
- Inhibidores del transporte de la serotonina.
- Antagonistas de NMDA.
- Moduladores de los receptores AMPA.
- Agonistas del adrenoceptor Alfa-1
- Ligandos del receptor sigma 1.
- Moduladores de NFK Beta.
- Promotores de la producción de interleuquina.
- Recaptadores de radicales libres.
- Moduladores de citoquinas.
- Inhibidores agregación de proteína beta-amiloide.
- Inhibidores de la Gamma secretasa.
- Inhibidores de la Beta secretasa.
- Agentes quelantes.
- Fármacos que disuelven depósitos beta-amiloide.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa IV.
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
- Inhibidores de la peroxidación lipídica.
- Inhibidores de la producción de óxido nítrico.
- Inhibidores de MAO-B.
- Inhibidores de VEGF.
- Moduladores de los canales de calcio.
- Inmunoglobulinas.
- Anticuerpos monoclonales.
- Terapia con células madre.
- Antagonistas del receptor de la progesterona.
- Inhibidores de GSK3 beta.
- Activadores del R- crecimiento de fibroblastos (FGFR1).
- Agonistas de los receptores PPAR.
- Plantas medicinales.
- Terapia génica.
- Vacunas.

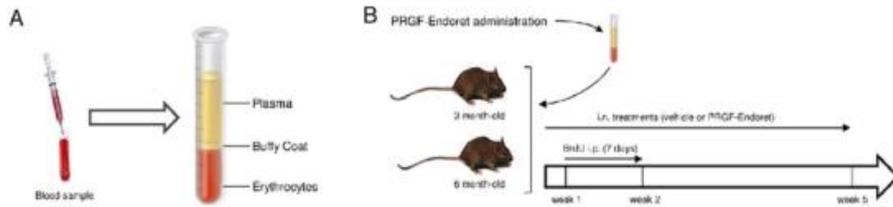
- ↓ Aβ production
- ↓ Aβ aggregation
- ↑ Aβ clearance (immunotherapy)
- ↓ tau aggregation or phosphorylation
- Cholinergic drugs
- Others



Intranasal Delivery of Plasma and Platelet Growth Factors Using PRGF-Endoret System Enhances Neurogenesis in a Mouse Model of Alzheimer's Disease

Eduardo Anitua¹, Consuelo Pascual^{2,3}, Rocio Pérez-Gonzalez^{2,3}, Desiree Antequera^{2,3}, Sabino Padilla¹, Gorka Orive^{1,4,5*}, Eva Carro^{2,3*}

¹ Foundation Eduardo Anitua, Vitoria, Spain, ² Neuroscience Group, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid, Spain, ³ Biomedical Research Networking Center in Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Madrid, Spain, ⁴ NanoBioCat Group, Laboratory of Pharmaceutics, University of the Basque Country, School of Pharmacy, Vitoria-Gasteiz, Spain, ⁵ Networking Biomedical Research Center on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine, CIBER-BBN, Vitoria-Gasteiz, Spain



• Neuroprotective/Restorative Strategies: Neurotrophins

Growth factors potentially influence neuronal survival and function. They exhibit broad activity against a multitude of toxic mechanisms. Growth factors offer the potential to treat neurodegenerative disorders. Gene delivery seems to meet the need for accurately targeted, regionally restricted, safe, and long-term neurotrophin delivery to the brain.



Contents lists available at ScienceDirect

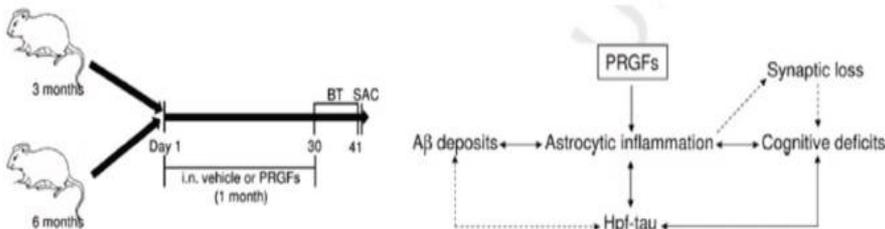
Neurobiology of Aging

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neuaging



Endogenous regenerative technology (PRGF-Endoret) reduces neuropathologic hallmarks and improves cognitive functions in an Alzheimer's disease mouse model

Eduardo Anitua¹, Consuelo Pascual^{2,3}, Rocio Pérez-Gonzalez^{2,3}, Desiree Antequera^{2,3}, Sabino Padilla¹, Gorka Orive^{1,4,5*}, Eva Carro^{2,3*}

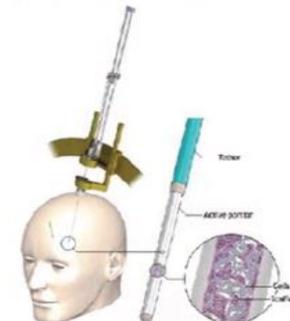


Targeted delivery of nerve growth factor via encapsulated cell biodelivery in Alzheimer disease: a technology platform for restorative neurosurgery

Clinical article

LARS U. WAHLBERG, M.D., Ph.D.,^{2,5} GÖRAN LIND, M.D.,¹ PER M. ALMQVIST, M.D., Ph.D.,^{1,5} PHILIP KUSK, Ph.D.,⁵ JENS TORNOE, Ph.D.,⁵ BENGT JULIUSSON, Ph.D.,⁵ MICHAEL SÖDERMAN, M.D., Ph.D.,³ EVA SELLDÉN, M.D., Ph.D.,⁴ ÅKE SEIGER, M.D., Ph.D.,² MARIA ERIKSDOTTER-JÖNHAGEN, M.D., Ph.D.,² AND BENGT LINDEROTH, M.D., Ph.D.¹

Departments of ¹Neurosurgery, ²Geriatric Medicine, ³Neuroradiology, and ⁴Anesthesiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; and ⁵NsGene A/S, Ballerup, Denmark



Review

Open Access

Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease

Leah R Hanson¹ and William H Frey II^{*1,2}

Address: ¹Alzheimer's Research Center at Regions Hospital, HealthPartners Research Foundation, 640 Jackson Street, St. Paul, Minnesota 55101, USA and ²Department of Pharmaceutics, University of Minnesota, 308 Harvard Street S.E., Minneapolis, Minnesota 55455, USA

www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0500195102

Intranasal administration of nerve growth factor (NGF) rescues recognition memory deficits in AD11 anti-NGF transgenic mice

Roberta De Rosa^{*}, Addys Ancheta Garcia^{*}, Chiara Braschi[†], Simona Capsoni^{*}, Lamberto Maffei[‡], Nicoletta Berardi[§], and Antonino Cattaneo^{¶**}

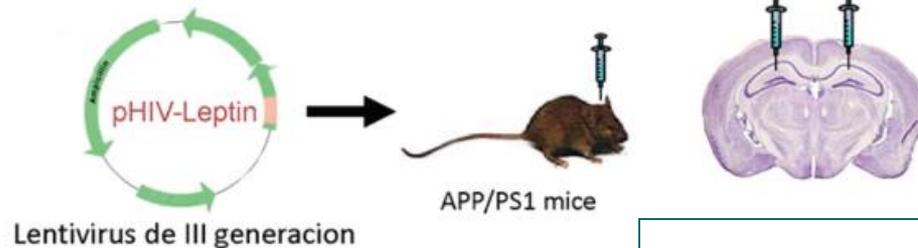
^{*}Lay Line Genomics S.p.A., Via di Castel Romano 100, 00128 Rome, Italy; [†]Institute of Neuroscience, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Via Moruzzi 1, 56100 Pisa, Italy; [‡]Scuola Normale Superiore, Piazza dei Cavalieri 7, I-56100 Pisa, Italy; [§]Department of Psychology, Florence University, Via San Niccolò 93, I-50121 Florence, Italy; [¶]International School for Advanced Studies, Via Beirut 2-4, 34014 Trieste, Italy; and [¶]European Brain Research Institute, Via Fosso di Fiorano 65, 00143 Rome, Italy

Communicated by Rita Levi-Montalcini, Institute of Neurobiology and Molecular Medicine, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Rome, Italy, January 10, 2005 (received for review December 17, 2004)

ORIGINAL ARTICLE

Leptin gene therapy attenuates neuronal damages evoked by amyloid- β and rescues memory deficits in APP/PS1 mice

R Pérez-González^{1,2}, MX Alvira-Botero³, O Robayo⁴, D Antequera^{1,2}, M Garzón³, AM Martín-Moreno^{2,5,6}, B Brera^{2,5}, ML de Ceballos^{2,5} and E Carro^{1,2}



Nerve Growth Factor Gene Delivery: Animal Models to Clinical Trials

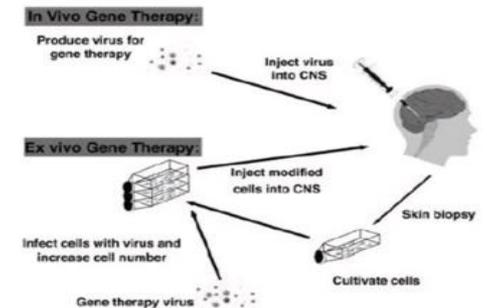
Mark H. Tuszynski^{1,2}

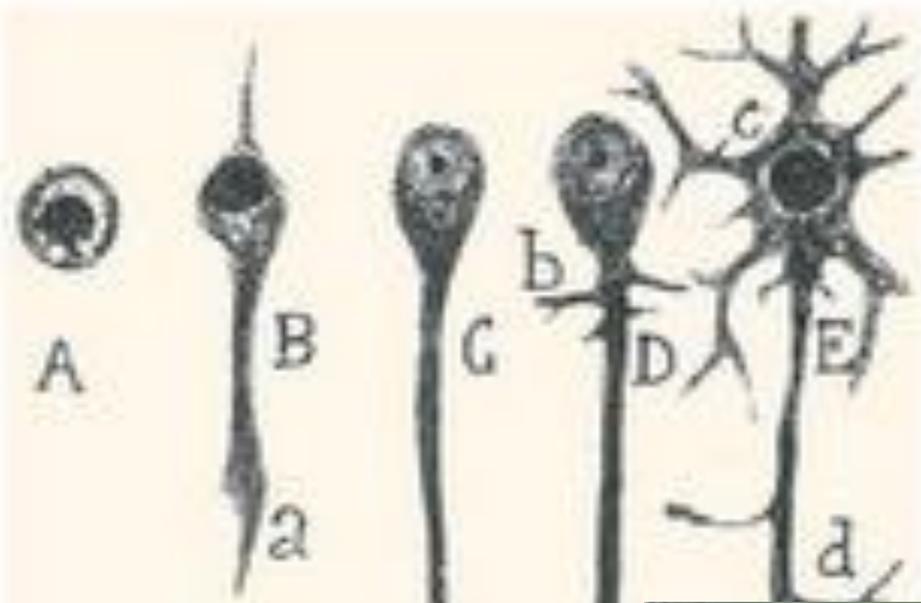
¹ Department of Neurosciences-0626, University of California-San Diego-La Jolla, California 92093

² Veterans Affairs Medical Center, San Diego, California 92161

REVIEW

Progress and Prospects: Gene Therapy Clinical Trials (Part 2)







Los móviles protegen a los ratones contra el Alzheimer



Sueño y Alzheimer

El pasado mes, un estudio llevado a cabo por Maiken Nedergaard, profesor de neurocirugía de la Universidad de Rochester, sugirió que el sueño ayuda a limpiar el cerebro de moléculas dañinas, como la proteína beta-amiloide, principal componente de las placas seniles (depósitos que se encuentran en el cerebro de las personas con esta enfermedad).

La investigación se realizó en ratones, no en humanos, pero nos demuestra que, efectivamente, el sueño puede mejorar la eliminación de amiloide.

Otro estudio afirma que existe relación entre los desórdenes del sueño y el Alzheimer. Así, expertos de la facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York han relacionado la apnea del sueño con indicadores de la enfermedad.



¿QUÉ NOS ESPERA? ¿Ir a Marte?

Spaceflight and Ageing: Reflecting on *Caenorhabditis elegans* in Space.

Honda, Y.; Honda, S.; Narici, M.; Szewczyk, N.J.



GERONTOLOGY Vol. 60 Nr. 2 Página: 138 - 42

Fecha de publicación: 01/02/2014

Previously, it was recognized that many of the physiological changes that occur with spaceflight are similar to those seen with normal ageing. This led to the notion that spaceflight can be used as a model of **accelerated ageing and raised concerns about the safety of individuals engaging in space travel. Paradoxically, however, space travel has been recently shown to be beneficial to some aspects of muscle health in the tiny worm *Caenorhabditis elegans*.**



De la *Drosophilla*
megalobaster

al

Caenorhabditis elegans.





EN AGOSTO SE ACABA EL CASTING PARA PARTICIPAR EN 'MARS ONE'

MÁS DE 10.000 PERSONAS QUIEREN IR A MARTE... Y NO VOLVER

- ▶ Bas Lansdorp, cofundador de 'Mars One': "Dentro de 1.000 años la humanidad recordará esta hazaña"
- ▶ Prevé una audiencia diaria como la de los Juegos Olímpicos
- 👉 Estos son los requisitos para ser un 'marciano'
- ▶ El público elegirá a la primera tripulación, que será de **4 personas**

Y estos son algunos de los participantes

- ❑ Alexander, 26 años
- ❑ Austin, 31 años
- ❑ Ilona, 23 años
- ❑ Stephan, 44 años
- ❑ Beatriz, 21 años

teinteresa.es

👉 Un reality para morir en Marte

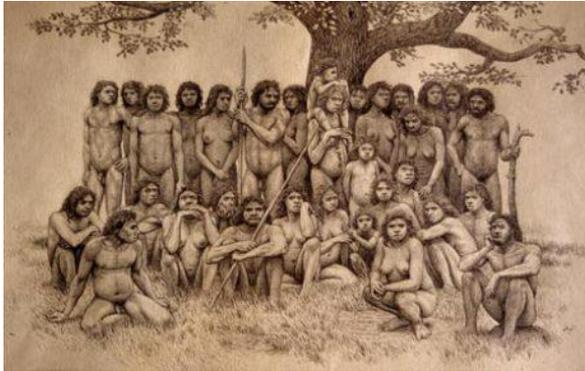


EL CUIDADO Y LA ASISTENCIA

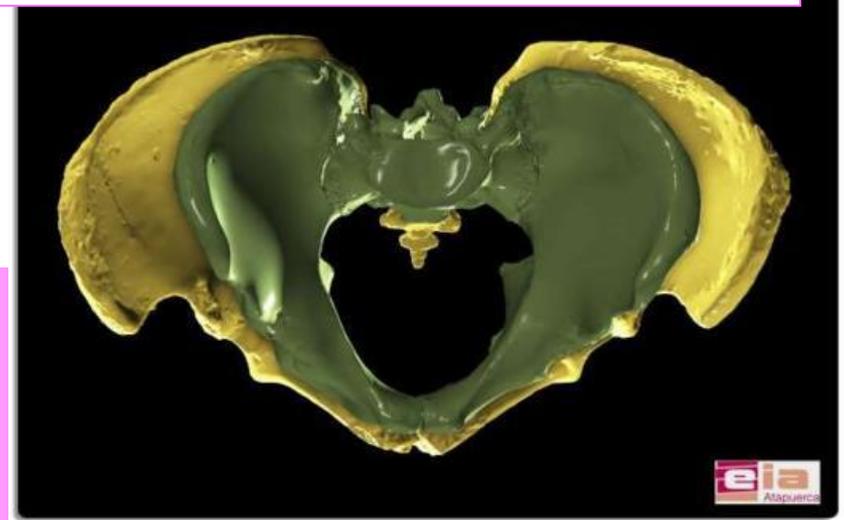
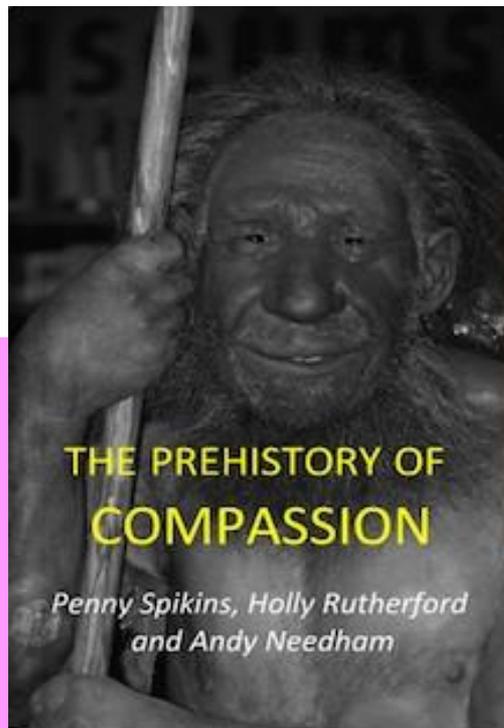
- Concilio de Nicea (325) . NOSOCOMIOS. Basílios. Gerocomios. (Monasterios, asilos, hospitales para peregrinos).
- Concilio de Mayenza (1261)
- HOSPITALES – ASILOS :
 - 1392, Barcelona. Cofradía de los carpinteros de la rivera.
 - 1392, Valencia para curtidores.
 - 1454, Londres para marineros mayores.
 - 1474, Venecia
- ÓRDENES RELIGIOSAS : San Juan de Dios (1495-1550), **Camilos (S. Camilo de Lelis, 1550-1614)**, Paúles (S. Vicente de Paul, 1581-1660), Hijas de la Caridad (Sta. Luisa de Merillac, 1591-1960), Hermanitas de los Pobres (Juana Jugan, 1663-1723), Hermanitas de los ancianos desamparados (Teresa de Jornet e Ibars, 1843-1897).
- S.XIX, Sevilla. Htal de S. Bartolomé o de S. Bernardo (“Htal de los viejos”).
- S.XIX. Se comienzan a desarrollar los hospitales provinciales y de beneficencia



El cuidado de los ancianos surgió hace 500.000 años



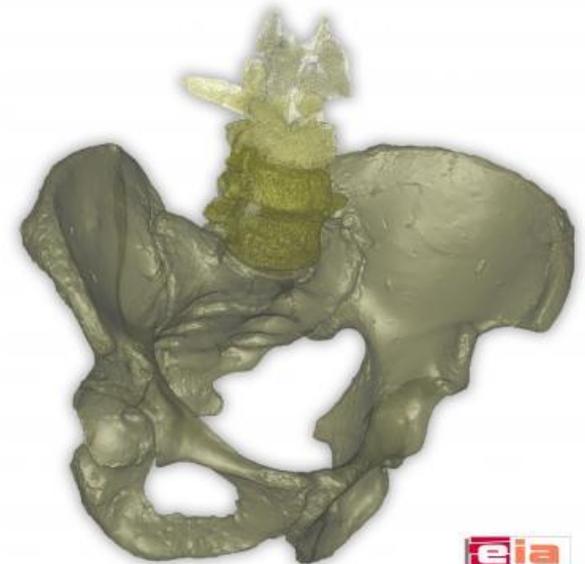
El equipo de Atapuerca halla restos de un humano que vivió hasta una edad avanzada con una minusvalía en la espalda. El trabajo sugiere por tanto que el grupo de cazadores al que pertenecía el anciano debió de cuidar de él. ***"Si no hubiera tenido cuidados, no habría sobrevivido tantos años"***, añade el investigador.



La pelvis del heidelbergensis (en amarillo), junto a una humana.

Tras años de trabajo, científicos españoles podrían haber descubierto el primer caso de cuidado de los mayores. Un equipo de investigadores de Atapuerca ha conseguido recomponer la pelvis y la mayor parte de la columna de un homínido de hace 500.000 años. Por el análisis de los restos han descubierto que era mayor de 45 años, **lo que entonces era pura senectud**. También han demostrado que sufría artrosis interespinosa, tenía una joroba lumbar y al menos una vértebra desplazada, lo que, además de serios dolores de espalda, le impediría vivir sin la ayuda de otros.

El grupo de investigadores, formado por paleoantropólogos del centro UCM-ISCI de Evolución y Comportamiento Humanos de Madrid, recuperó varios restos de homínidos hace años en la Sima de los Huesos, en la sierra de Atapuerca. Tras un minucioso trabajo establecieron que se trataba de una población con más de 500.000 años de antigüedad, lo que la sitúa en pleno periodo geológico del Pleistoceno Medio. El grupo pertenecía al ***Homo heidelbergensis***, especie humana antecesora de los neandertales. Entre los restos hay varios ancianos.





Alzheimer's Disease
International

World Alzheimer Report 2011

The benefits of early diagnosis and intervention

Executive Summary



- Si consideramos que en el futuro dispondremos de fármacos que modifiquen el curso evolutivo de la EA, su utilización deberá aplicarse, si no es viable en la fase preclínica, al menos en la fase prodrómica de la enfermedad, años antes de la aparición de demencia.

- Realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad para poder llevar a cabo ensayos clínicos de fármacos modificadores del curso evolutivo de la enfermedad y mostrar su eficacia en fases lo mas iniciales posibles, preferiblemente en la fase preclínica o prodrómica.

- La precocidad del diagnóstico de la EA genera beneficios para el paciente en varios niveles: medico, personal y social.

