



integrando la Innovación

X Congreso Nacional de
ALZHEIMER
GIJÓN. 8, 9, 10 y 11 /NOV/ 2023

NUEVAS PERSPECTIVAS DESDE LA INVESTIGACIÓN

DESCIFRANDO LA COMPLEJIDAD BIOLÓGICA DEL ALZHEIMER: NUEVAS VISIONES TERAPÉUTICAS



Dra. Antonia Gutiérrez

Dpto. Biología Celular, Genética y Fisiología. Área Biología Celular
Facultad de Ciencias. Universidad de Málaga
CIBERNED. IBIMA

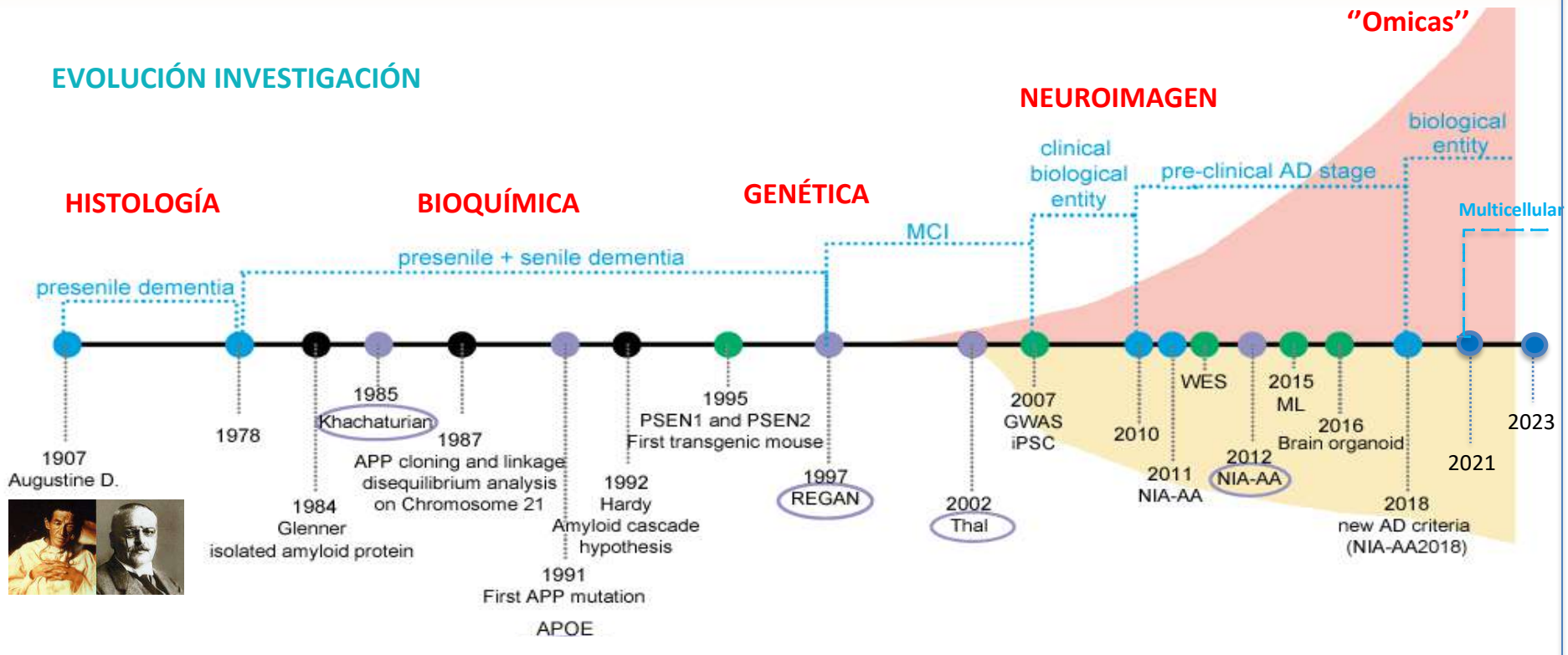


UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

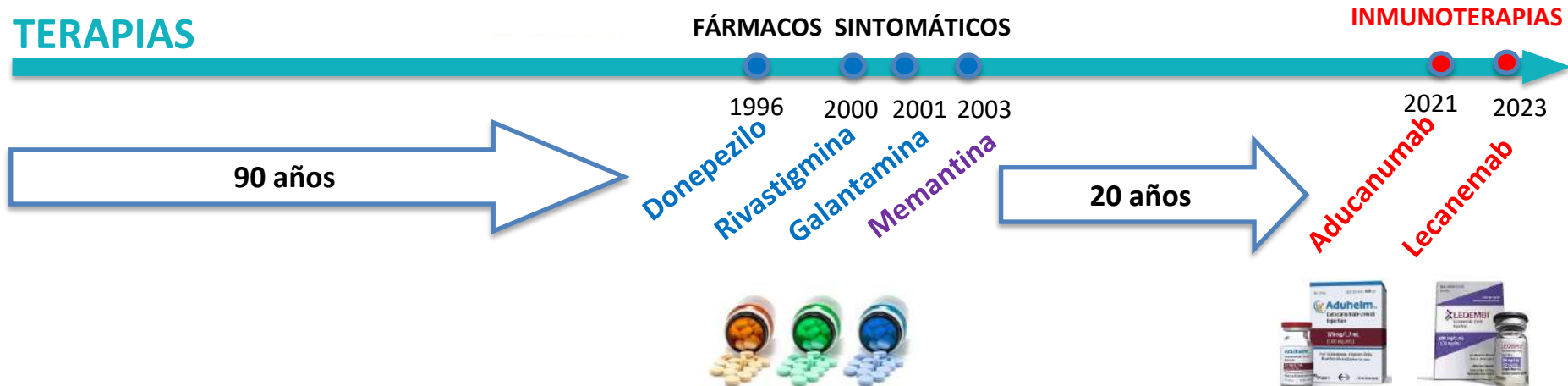


INVESTIGACIÓN ALZHEIMER - TERAPIAS

EVOLUCIÓN INVESTIGACIÓN



TERAPIAS





VÍAS PARA EL ÉXITO TERAPÉUTICO

Invertir en Investigación

**PATOLOGÍA
CEREBRAL
MUY
COMPLEJA**

**TERAPIAS
CENTRADAS
EN EL BETA-
AMILOIDE**

**A β no es
único
responsable
del deterioro
cognitivo**

**Medicina
Personalizada**

**VARIABILIDAD
CLÍNICA Y
PATOLÓGICA**



INVESTIGACIÓN

**EXISTEN
OTROS
MECANISMOS
PATOGENICOS**

**NUEVAS DIANAS
NUEVAS IDEAS**

**Buenos
BIOMARCADORES**
Fase
Presintomática
Fase Prodrómica

**PACIENTES EN
FASES
AVANZADAS
PARA ENSAYOS
CLÍNICOS**

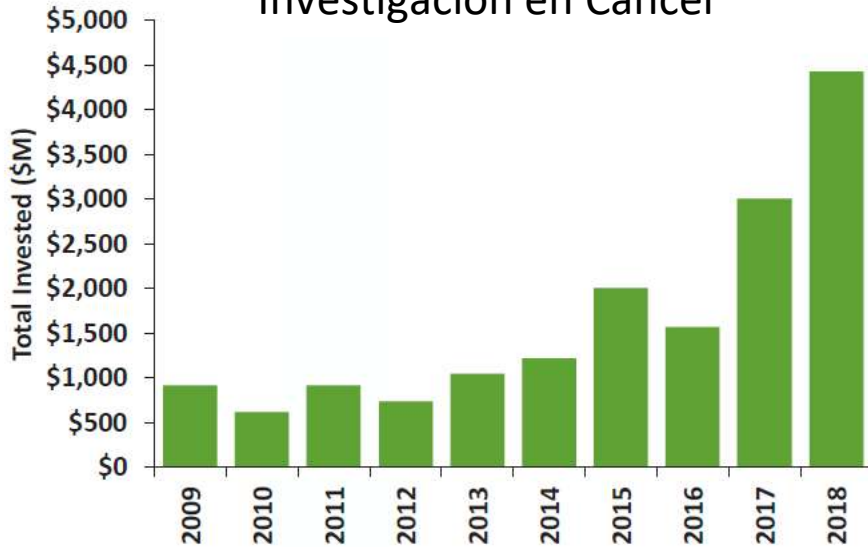
**MODELOS
PRECLÍNICOS
POCO
PREDICTIVOS**

MEJORAR
Mimetizar patología humana



Para avanzar en tratamientos efectivos hay que invertir y priorizar la investigación del Alzheimer en las agendas políticas y en los presupuestos

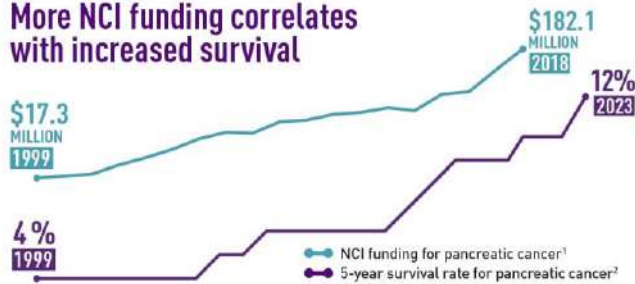
Investigación en Cáncer



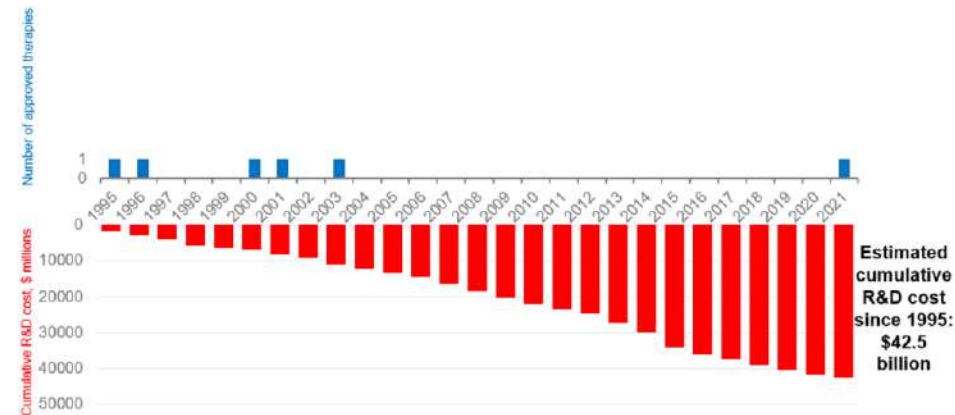
Investigación en Alzheimer

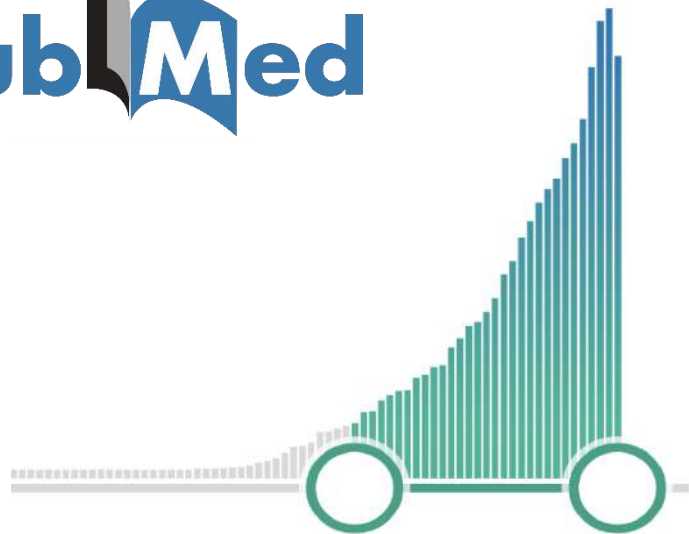


More NCI funding correlates with increased survival



1. NCI Funded Research Portfolio - <http://fundedresearch.cancer.gov/nciporfolio> (accessed: January 2023)
 2. American Cancer Society, Cancer Facts and Figures, 1999-2023





1993

2023

Total

Cáncer

43.994

201.808

3.363.466

Alzheimer

1.427

15.032

194.257



integrando la
Innovación

España es líder en investigación del Alzheimer



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto
de Salud
Carlos III

ciber | **NED**

CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED
Enfermedades Neurodegenerativas

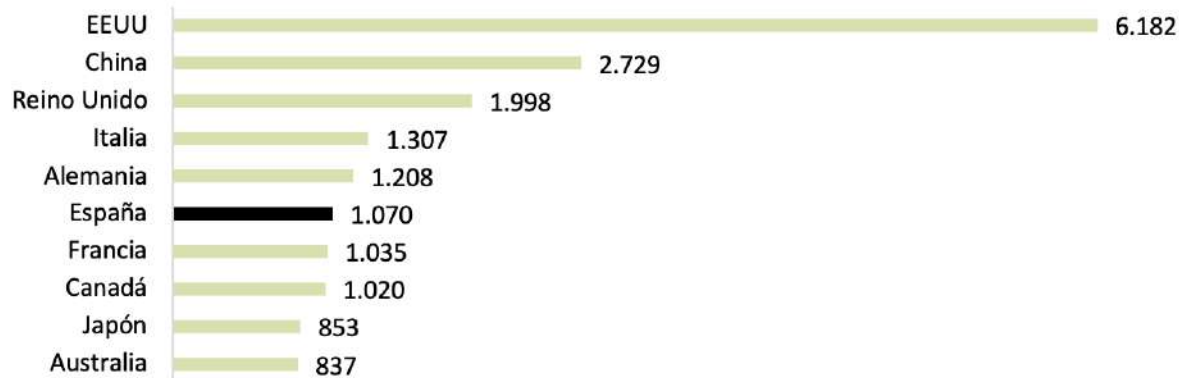
cién
Fundación Centro Investigación
Enfermedades Neuroológicas



FUNDACIÓN
REINA SOFÍA

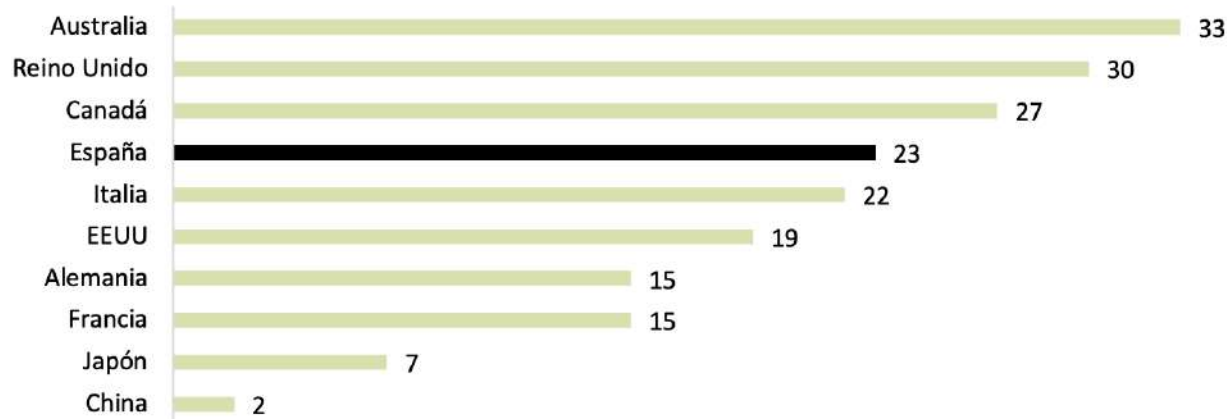
**fundación
pasqual
maragall**

Los 10 países con mayor volumen de publicaciones en Alzheimer, 2016-2020.



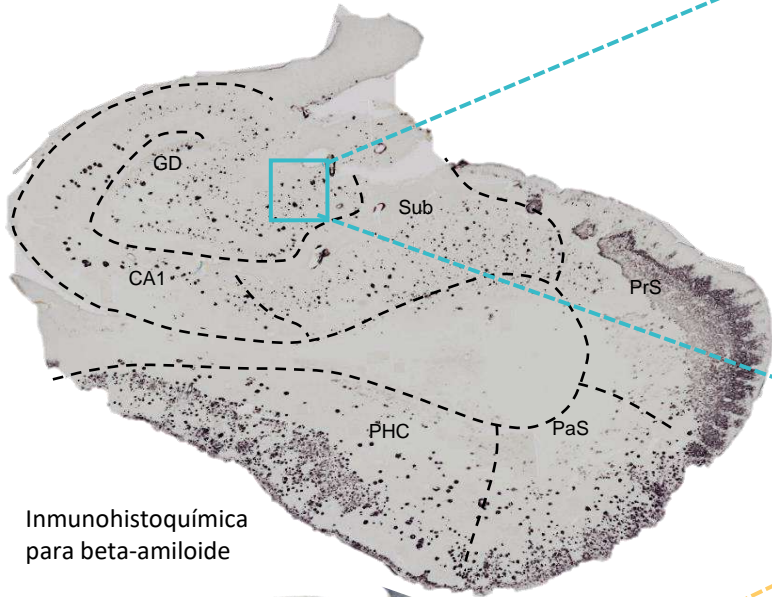
Si se analiza el número de publicaciones por millón de habitantes, Australia se sitúa como líder, **España se coloca en 4ª posición** y EEUU queda en 6º lugar (Figura 2).

Los 10 países con mayor número de publicaciones en Alzheimer por millón de habitantes, 2016-2020.

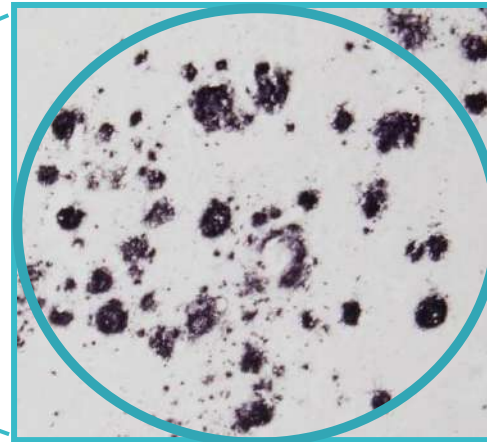


PATOLOGÍA CEREBRAL

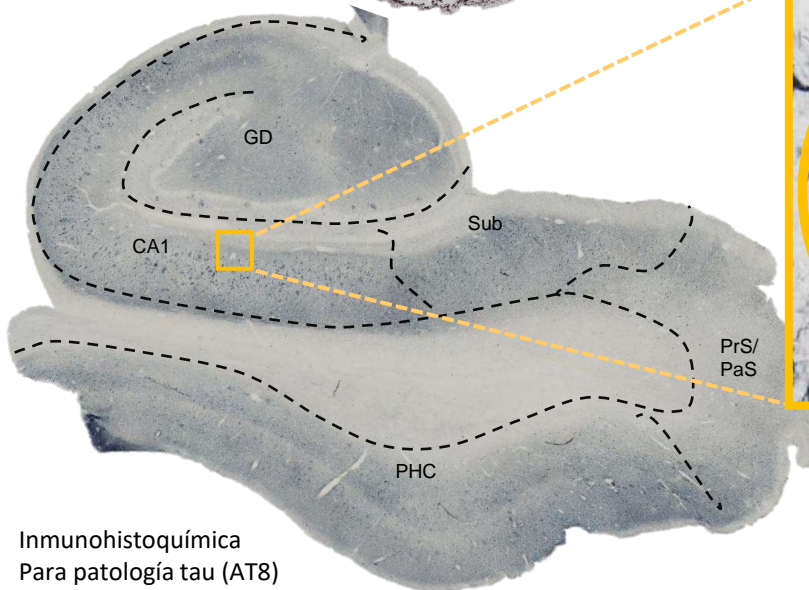
Hipocampo humano con Alzheimer (Braak VI)



Inmunohistoquímica
para beta-amiloide



Placas seniles
Patología Amiloide



Inmunohistoquímica
Para patología tau (AT8)



Ovillos neurofibrilares
Patología Tau

PROTEINOPATÍA

Agregación y acumulación de
beta-amiloide
tau hiperfosforilado



Respuesta Inmune Cerebral
(células gliales)



Neurodegeneración



Demencia

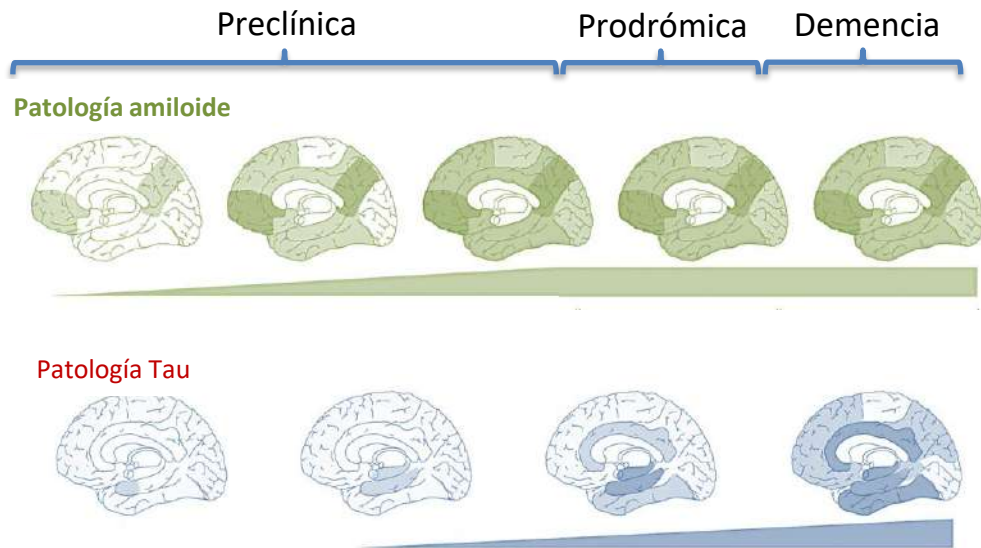
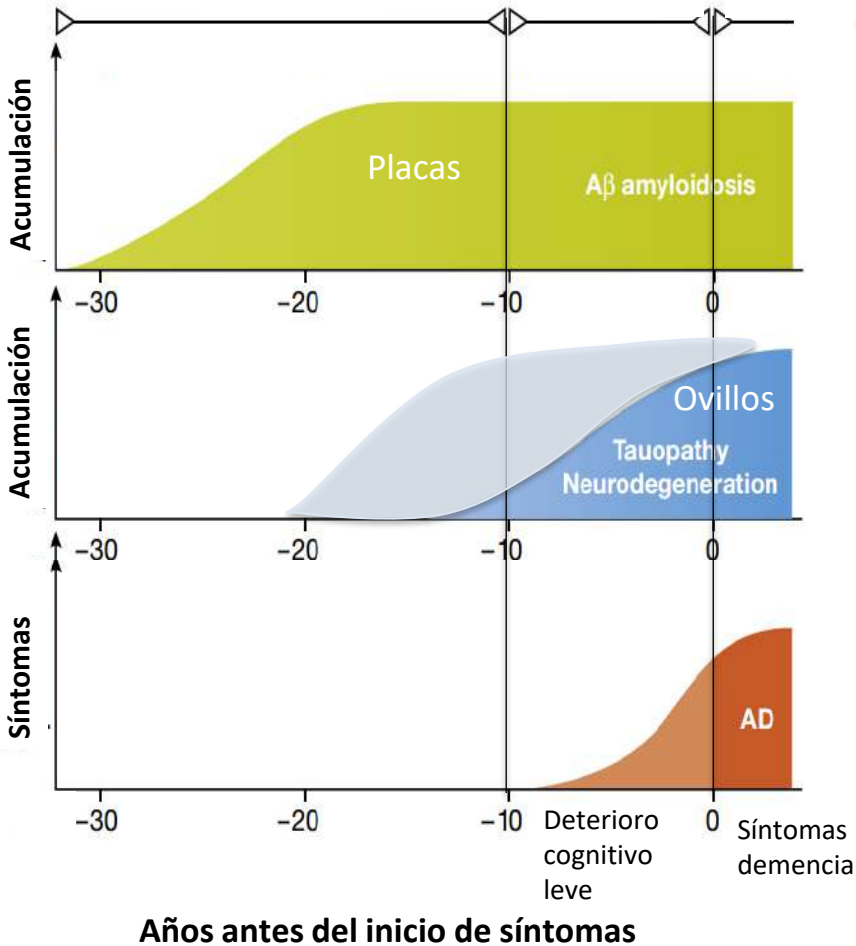


integrando la **Innovación**

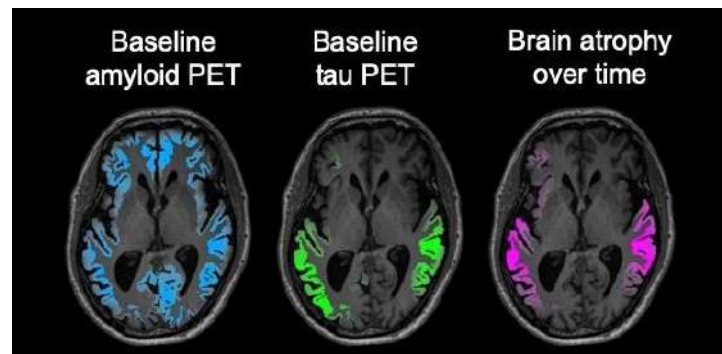
La patología cerebral comienza 20-30 años antes de que aparezcan los síntomas



Preclínica Prodrómica AD



El patrón de acumulación de tau solapa con la atrofia cerebral y aparición de los síntomas



CONCEPTO BIOLÓGICO DEL ALZHEIMER

Pacientes sin síntomas
Personas en riesgo

Pacientes con síntomas



No síntomas

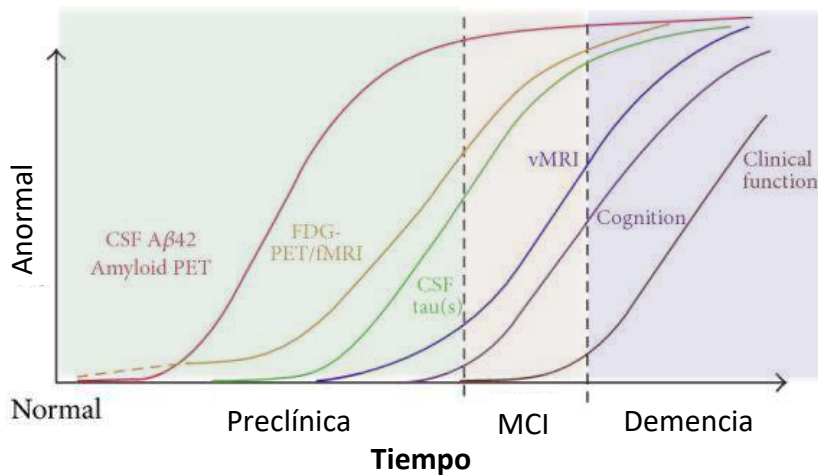
Síntomas muy leves que no interfieren con las actividades diarias

Síntomas que interfieren con algunas actividades diarias

Síntomas que interfieren con muchas actividades diarias

Síntomas que interfieren con mayoría de actividades diarias

Alzheimer es un continuo
Biomarcadores biológicos



- Beta-amiloide
- Disfunción sináptica
- Daño neuronal/ovillos
- Estructura Cerebral
- Cognición
- Función Clínica

Clasificación AT(N)

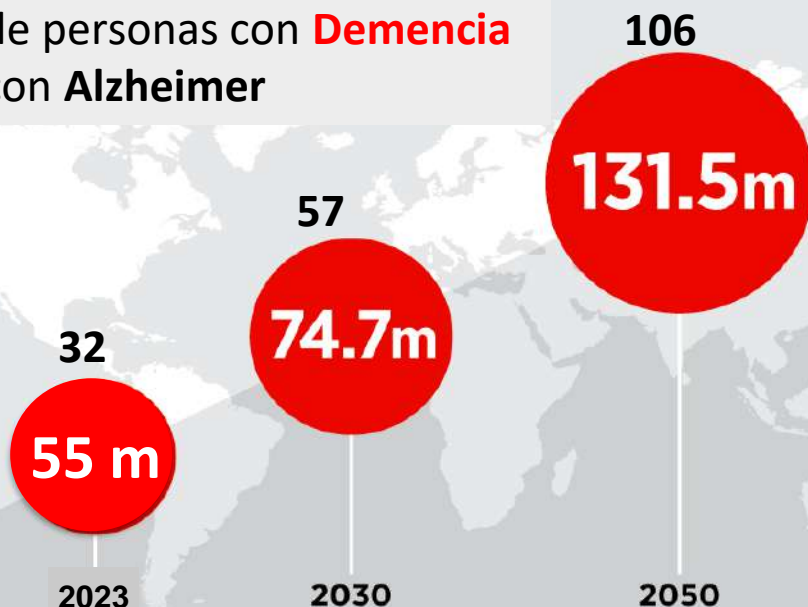
Perfil AT(N)	Categoría según biomarcador	
A-T-(N)-	Normal, sin biomarcadores para la enfermedad de Alzheimer	
A+T-(N)-	Cambios patológicos asociados a Alzheimer (etapa temprana)	Continuo Alzheimer
A+T+(N)-	Enfermedad de Alzheimer	
A+T+(N)+	Enfermedad de Alzheimer	
A+T-(N)+	Alzheimer y sospecha de cambios patológicos no asociados a Alzheimer	
A-T+(N)-	Cambios patológicos no asociados a Alzheimer/Otras taupatías	
A-T-(N)+	Cambios patológicos no asociados a Alzheimer (SNAP)	
A-T+(N)+	Cambios patológicos no asociados a Alzheimer (PART)	



integrando la
Innovación

El concepto biológico del Alzheimer implica un gran aumento en la estimación de afectados

55 millones de personas con **Demencia**
32 millones con **Alzheimer**



5% de las personas de 65 años
40% de los mayores de 90 años

El 80% de los casos leves de Alzheimer no está diagnosticado

Casos prodrómicos (69 millones) y casos asintomáticos (315 millones): 384 millones



ESPAÑA



EL NÚMERO DE AFECTADOS ES
REALMENTE MUY SUPERIOR A
LAS CIFRAS OFICIALES

En España 30-40% de los casos está sin diagnosticar

> 400 millones de personas

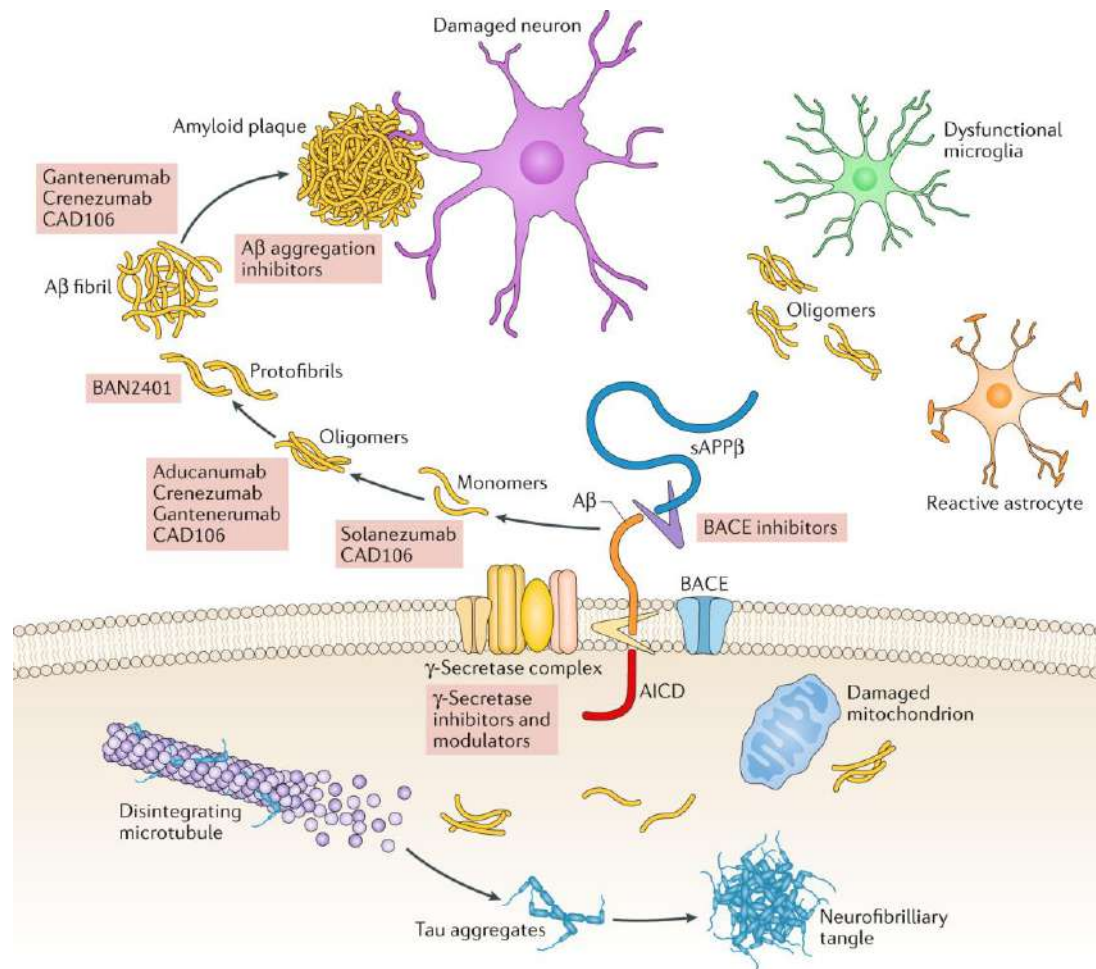
El β -amiloide como principal diana en el desarrollo de las terapias

Mutaciones APP, PS1 o PS2
Duplicación gen APP

Envejecimiento, factores riesgo genéticos (ApoE4), otros factores

Inhibir producción
Inhibir agregación

Aumentar su aclaramiento: **Inmunoterapias**



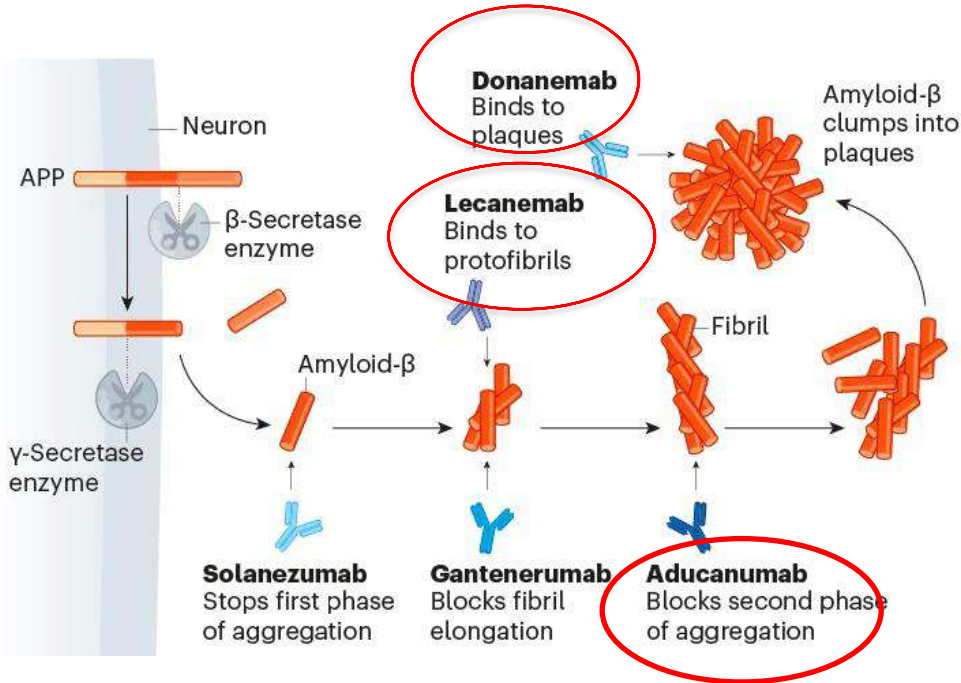


integrando la **Innovación**

INMUNOTERAPIAS

Primer Tratamiento Modificador del Alzheimer Aprobado

30 años de investigación y desarrollo de terapias dirigidas al β -amiloide

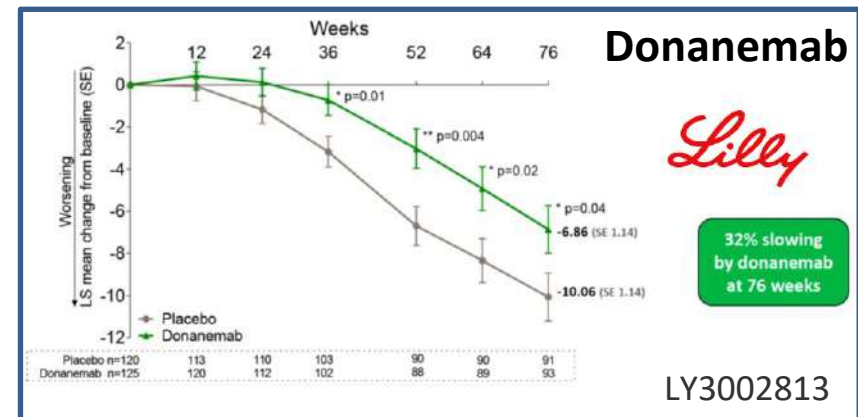


Aducanumab Junio 2021 BIIB037

FDA APPROVED
FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION
Biogen

Lecanemab BAN2401

Enero 2023



BENEFICIO CLÍNICO MODERADO

EFFECTOS SECUNDARIOS

MONITORIZACION PACIENTES

SELECCIÓN PREVIA DE LOS PACIENTES

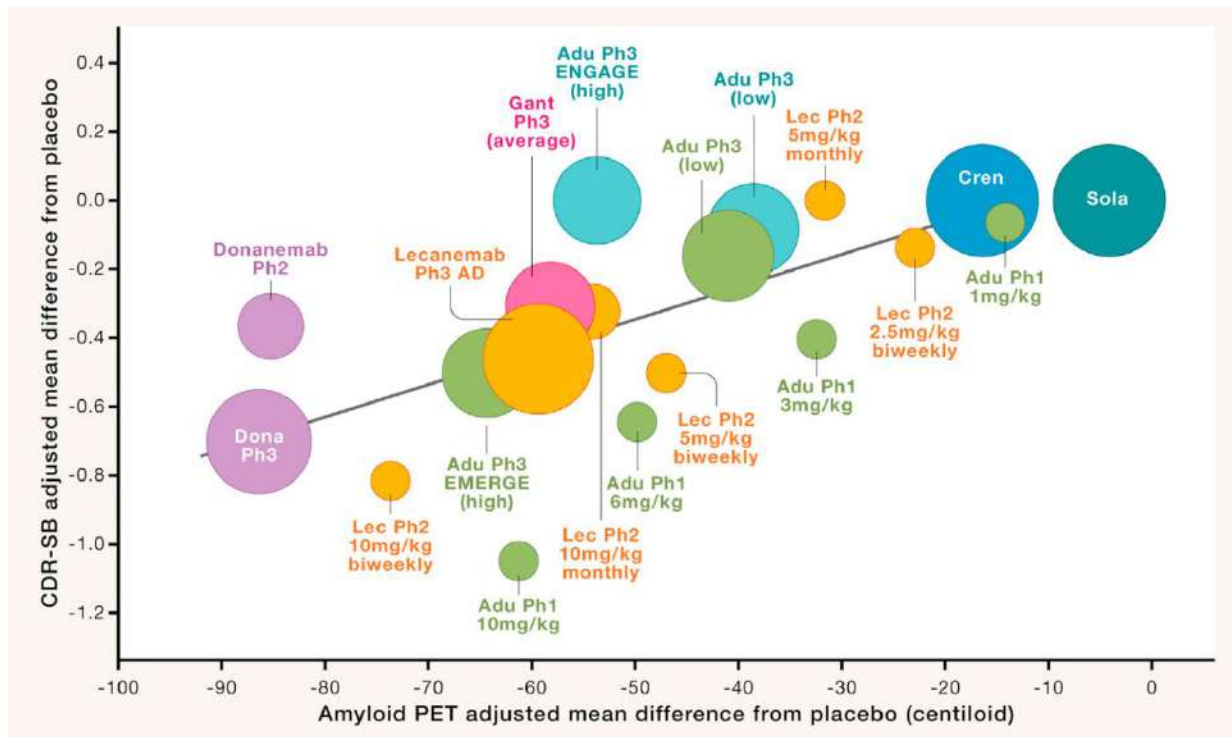
NO APROBADO AUN EN EUROPA



INMUNOTERAPIAS

Primer Tratamiento Modificador del Alzheimer

	Semanas	Participantes	Amiloide -	Dosis	Beneficio	ARIA-E (%)	ARIA-H (%)	Diana
Aducanumab (EMERGE)	78	1638	48 (71%)	10mg/kg	Si (-27%)	35	20	Oligómeros/fibrillas
Aducanumab (ENGAGE)	78	1647	31 (58%)	10mg/kg	No	36	19	Fibrillas
Lecanemab (Clarity AD)	78	1734	81 (59%)	10mg/kg	Si (-27%)	12,6	17,3	Protofibrillas
Donanem2 (TRAILBLAZER-ALZ2)	76	1736	76 (85%)	3x700 mg 1400mg	Si (-35%)	26,7	8,4	Placas



Mejorar seguridad

- Reducir efectos secundarios (ARIA): monitorizar CAA, son necesarios biomarcadores de CAA, daño vascular, inflamación. Ajustar dosis de anticuerpos.
- Selección pacientes: identificar factores de riesgo como APOE4, tratamiento anti-trombótico, enfermedad cerebrovascular, inflamatoria,..
- Monitorizar cambios volumen cerebral, ventrículos

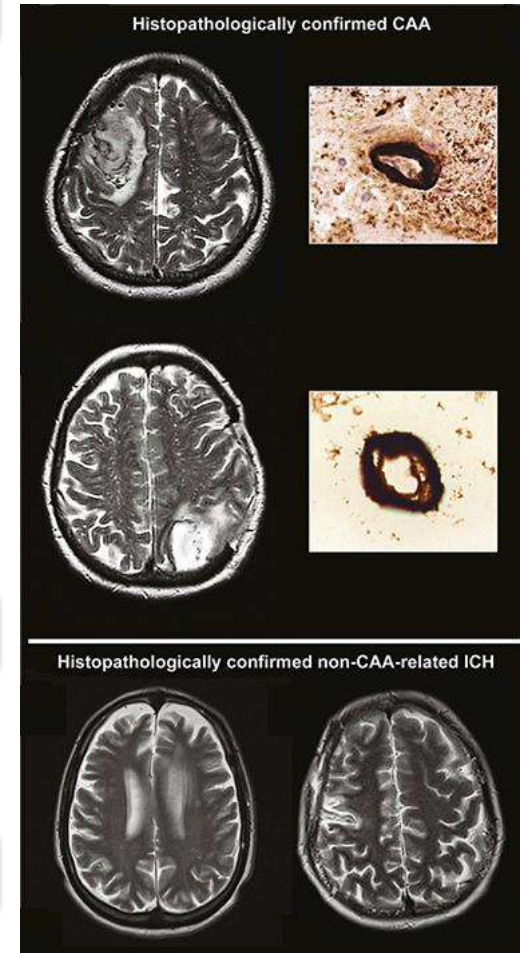
Mejorar eficacia:

- Terapia preventiva (AHEAD3-45 ensayo)

Combinar con otros tratamientos para tau, APOE,..

Mejor conocimiento de la biología del Alzheimer

identificar nuevas dianas



Llegan las terapias para tau

Ensayo Clínico combinado (Fase 3)

Lecanemab y anti-tau anticuerpo monoclonal E2814

DIAN-TU Tau Next Generation trial
2021-2027

39 centros a nivel mundial

Agent	Company	Synonyms	Therapeutic purpose	ClinicalTrials.gov identifier	Status
ACI-35	AC Immune SA	Tau Morphomer	Immunotherapy (passive)	NCT04445831	Active, not recruiting
Bepranemab	Hoffmann-La Roche, UCB S.A	UCB0107	Immunotherapy (passive)	NCT04867616	Active, not recruiting
BIIB080 (CELIA)	Biogen, IONIS Pharmaceuticals	IONIS-MAPTRx, ISIS 814907	Tau DNA/RNA-based	NCT05399888	Recruiting
E2814 (DIAN-TU-001 (E2814))	Eisai		Immunotherapy (passive)	NCT05269394	Recruiting
JNJ-63733657 (AUTONOMY)	Janssen		Immunotherapy (passive)	NCT04619420	Recruiting
LY3372689	Eli Lilly & Co		Tau small molecule	NCT05063539	Active, not recruiting

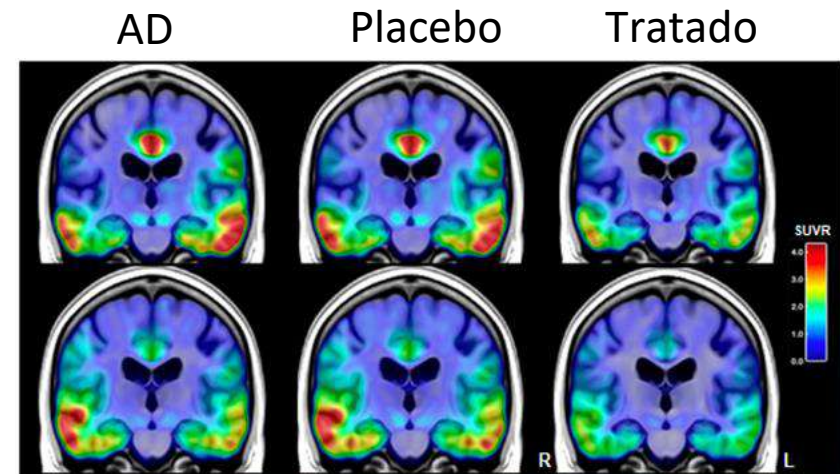
Article | [Open access](#) | Published: 24 April 2023

Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPT_{Rx} in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial

Catherine J. Mummery , Anne Börjesson-Hanson, Daniel J. Blackburn, Everard G. B. Vijverberg, Peter Paul De Deyn, Simon Ducharme, Michael Jonsson, Anja Schneider, Juha O. Rinne, Albert C. Ludolph, Ralf Bodenschatz, Holly Kordasiewicz, Eric E. Swayze, Bethany Fitzsimmons, Laurence Mignon, Katrina M. Moore, Chris Yun, Tiffany Baumann, Dan Li, Daniel A. Norris, Rebecca Crean, Danielle L. Graham, Ellen Huang, Elena Ratti, ... Roger M. Lane [+ Show authors](#)

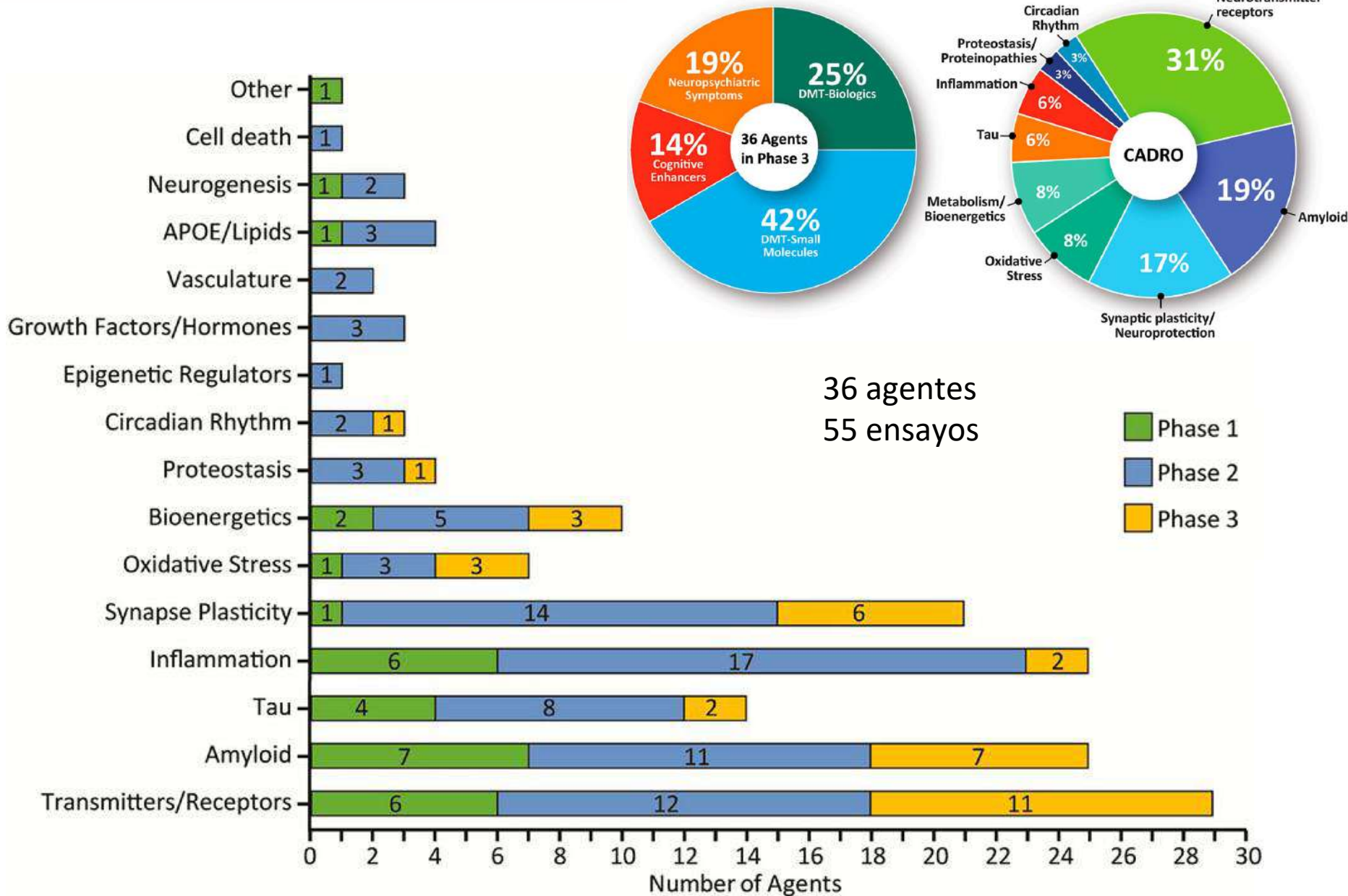
Nature Medicine **29**, 1437–1447 (2023) | [Cite this article](#)

[BIIB080](#) o IONIS-MAPTRx es un oligonucleótico sin sentido que bloquea la producción de tau.



Biogen con Ionis Pharmaceuticals

Las terapias en fase 3



RESILIENCIA AL ALZHEIMER

Mutación APOE3 protege del Alzheimer

BRIEF COMMUNICATION

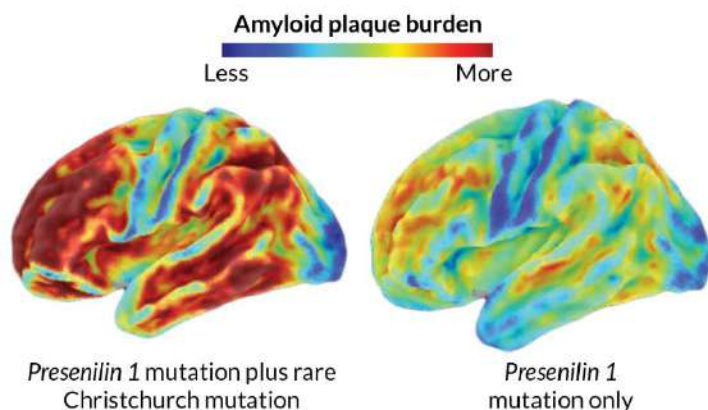
<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0611-3>nature
medicine

*Esta mutación impide la unión de APOE a GAG
y receptores APOE*

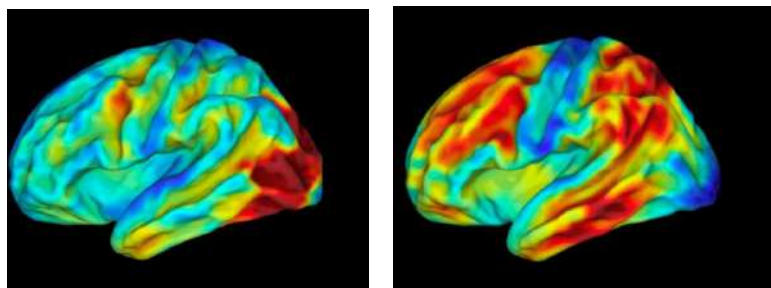
Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report

Arboleda-Velasquez et al. Nature Medicine | 1680 VOL 25 | NOVEMBER 2019 | 1680–1683

Elevada patología amiloide



Escasa patología tau



APOE parece ser un modulador principal de la patología Tau

La patología Tau es el agente causativo del deterioro cognitivo

Bloquear la patología tau podría ser clínicamente efectivo para el Alzheimer

ALZHEIMER'S ASSOCIATION

Alzheimer's & Dementia®
THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

RESEARCH ARTICLE | Open Access |

APOE Christchurch-mimetic therapeutic antibody reduces APOE-mediated toxicity and tau phosphorylation

Claudia Marino , Paula Perez-Corredor, Michael O'Hare, Annie Heuer, Natalia Chmielewska, Harper Gordon, Anita S. Chandradas, Lucia Gonzalez-Buendia ... [See all authors](#) ▾First published: 04 October 2023 | <https://doi.org/10.1002/alz.13436>

Claudia Marino and Paula Perez-Corredor are co-first authors.



naturemedicine

mutación RELN (H3447R)

Explore content | About the journal | Publish with us

nature > nature medicine > articles > article

Article | Open access | Published: 15 May 2023

Resilience to autosomal dominant Alzheimer's disease in a Reelin-COLBOS heterozygous man

Francisco Lopera, Claudia Marino, Anita S. Chandrabas, Michael O'Hare, Nelson David Villalba-Moreno, David Aguillon, Ana Baena, Justin S. Sanchez, Clara Vila-Castelar, Liliانا Ramirez Gomez, Natalia Chmielewska, Gabriel M. Oliveira, Jessica Lisa Littau, Kristin Hartmann, Kyungeun Park, Susanne Krasemann, Markus Glatzel, Dorothee Schoemaker, Lucia Gonzalez-Buendia, Santiago Delgado-Tirado, Said Arevalo-Alquichire, Kahira L. Saez-Torres, Dhanesh Amarnani, Leo A. Kim, ... Yakeel T. Quiroz

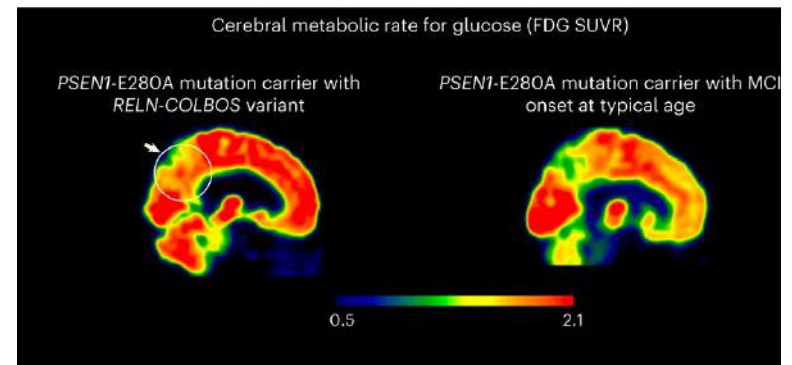
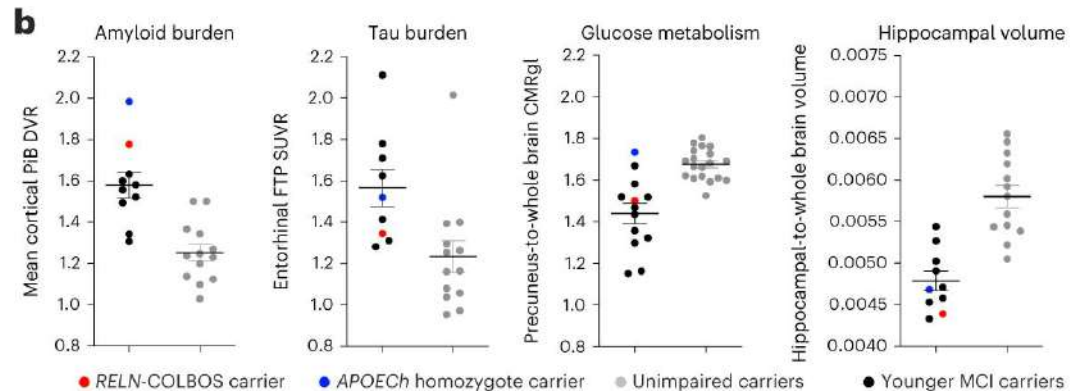
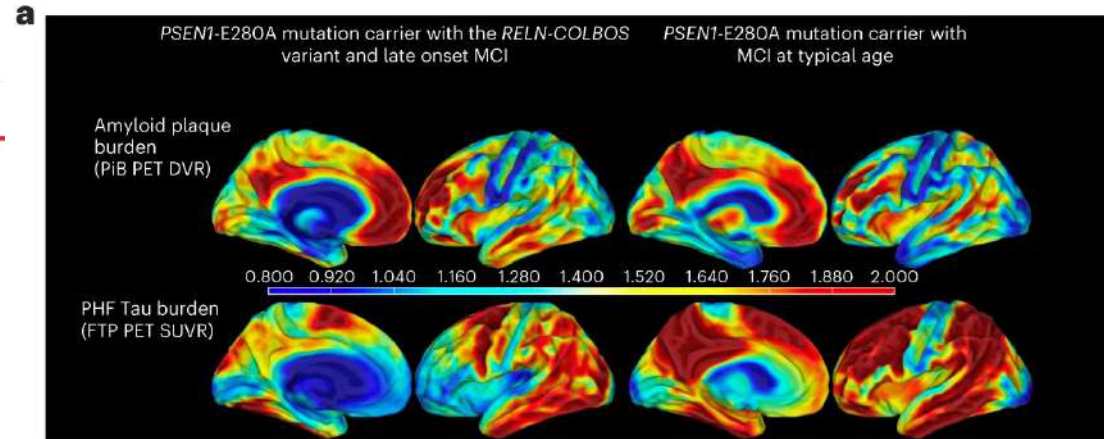
+ Show authors

Nature Medicine 29, 1243-1252 (2023) | Cite this article

Mutación RELN-COLBOS es protectora

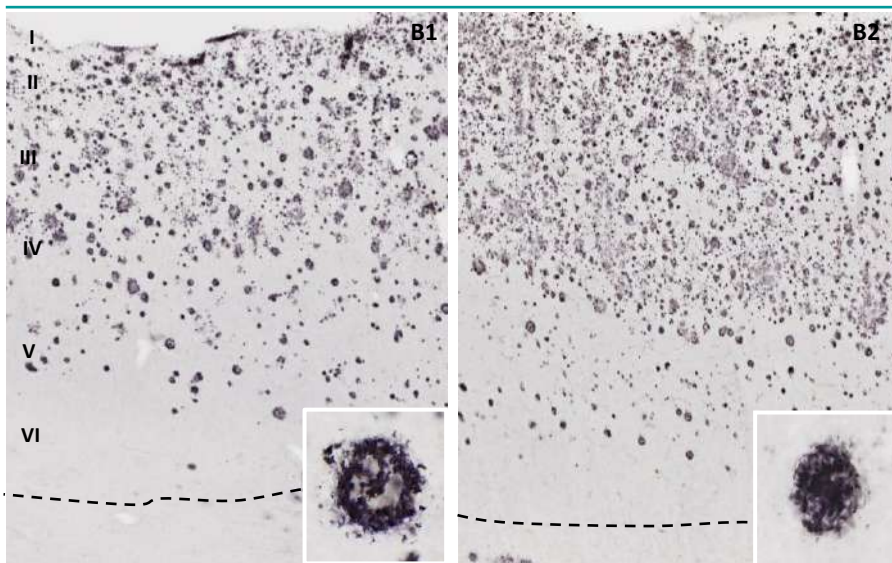
Esta mutación aumenta la unión de reelina a los GAG y NRP1

La regulación de esta vía tiene potencial como estrategia terapéutica para frenar el avance del Alzheimer

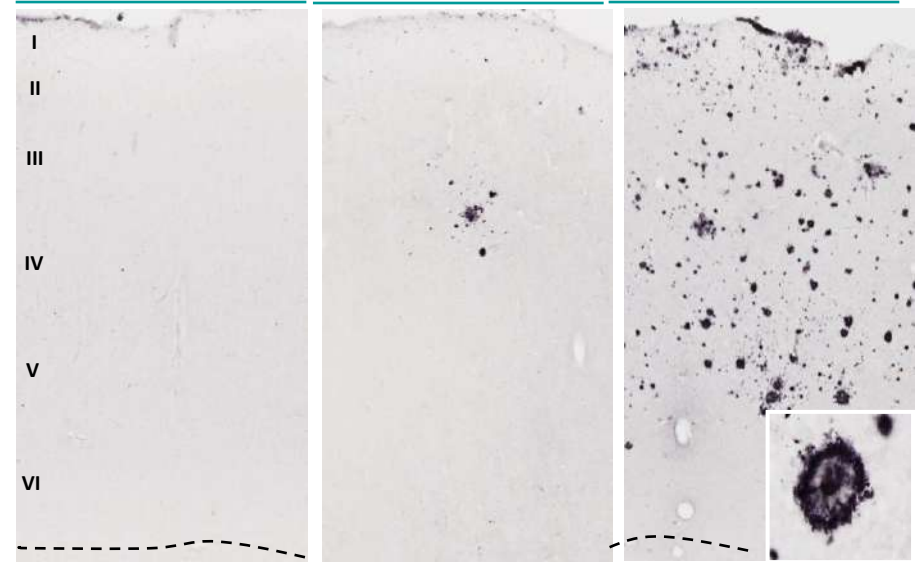


Variabilidad individual en la patología amiloide

Individuos con Demencia A+/T+/N+

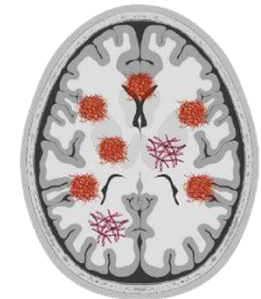
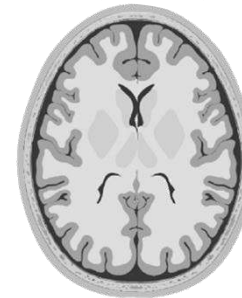
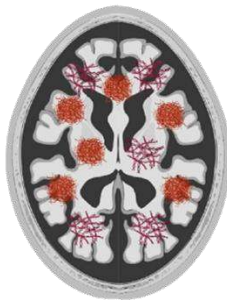


Individuos cognitivamente normales



Sin patología

Con patología



Fase Preclínica

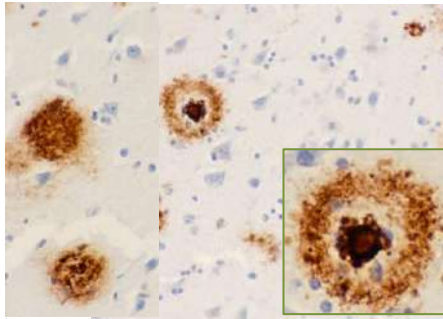
Individuos Resilientes?

Factores de protección?

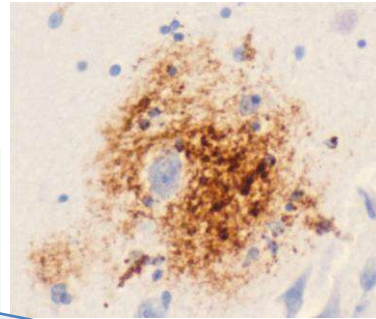
Variabilidad neuropatológica?

DIVERSIDAD DE PLACAS AMILOIDES

Placas Densas



Placas Difusas

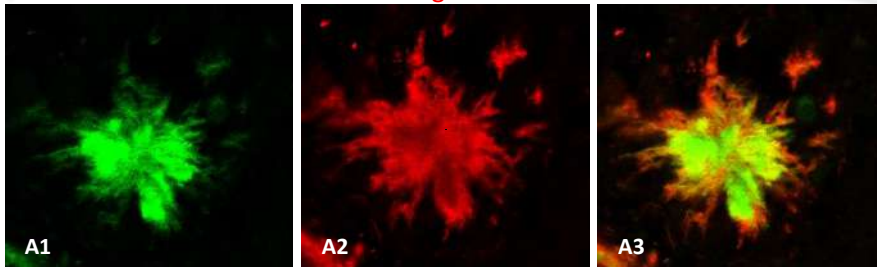


Tioflavina S

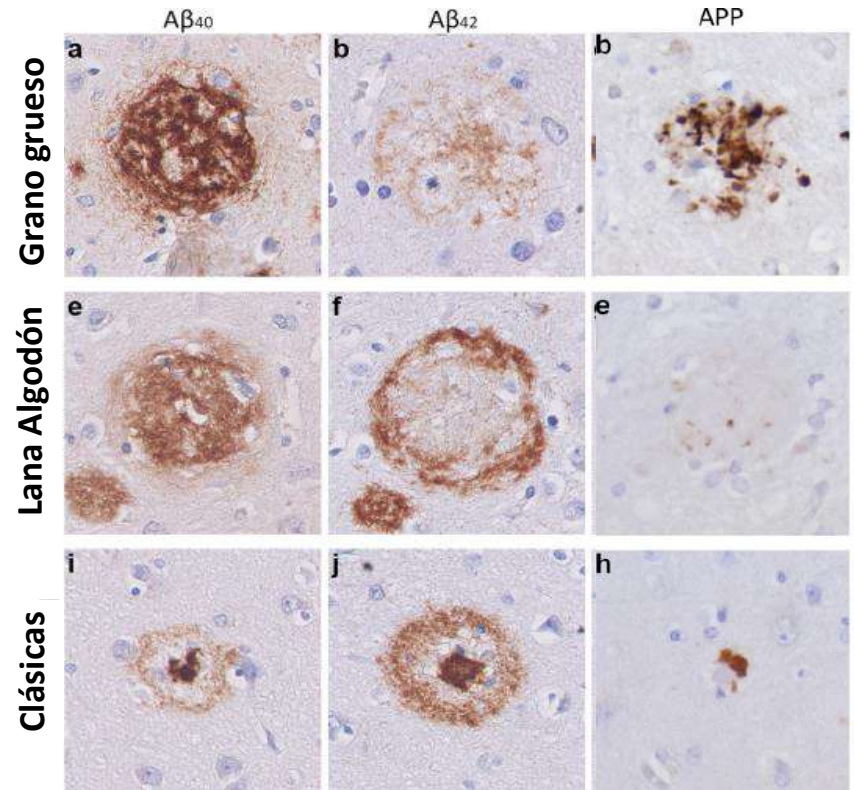
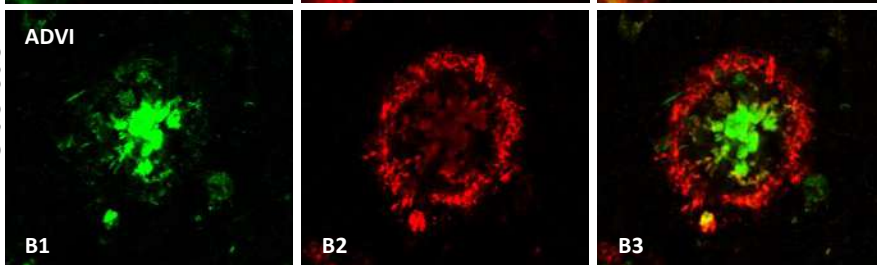
Abeta oligomérico

colocalización

Primitiva

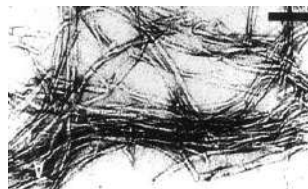
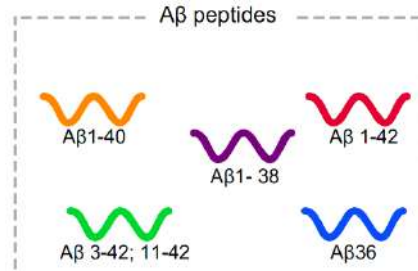
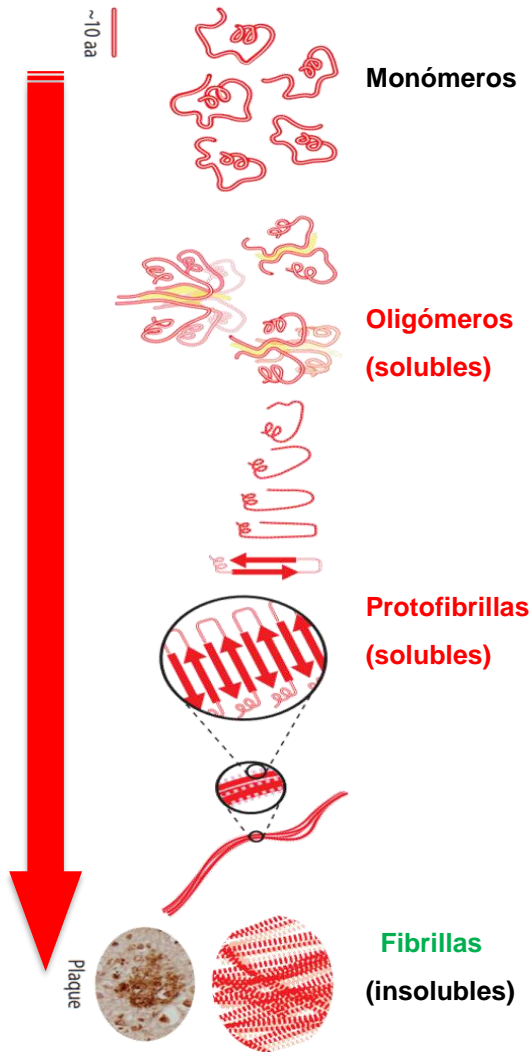


Clásicas

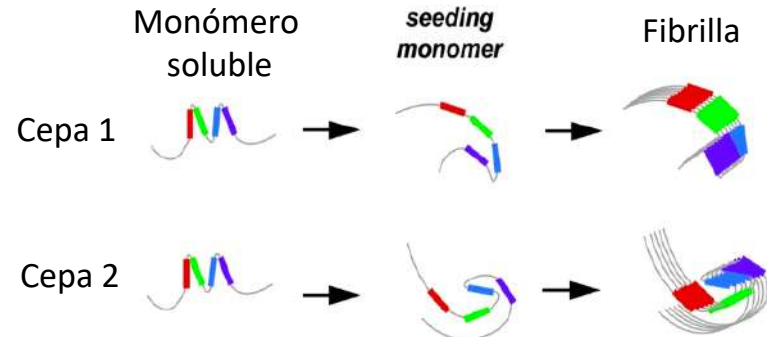


**Fenotipado patológico detallado
de cada paciente
Biomarcadores específicos**

- ¿Cuántos tipos de placas existen?
- ¿Diversidad en la composición molecular?
- ¿Que relevancia tiene con la enfermedad?
- ¿Diversidad regiones cerebrales?
- ¿Diversidad con el curso de la enfermedad?
- ¿Diversidad entre pacientes?



CEPAS - MORFOTIPOS DIFERENTES CONFORMACIONES MOLECULARES



los agregados filamentosos pueden adoptar distintas estructuras moleculares



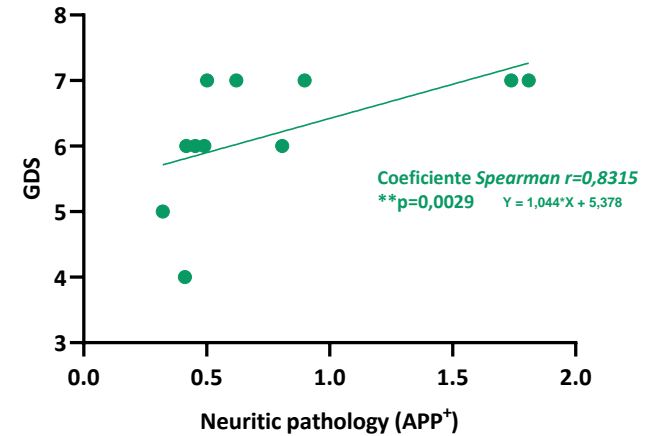
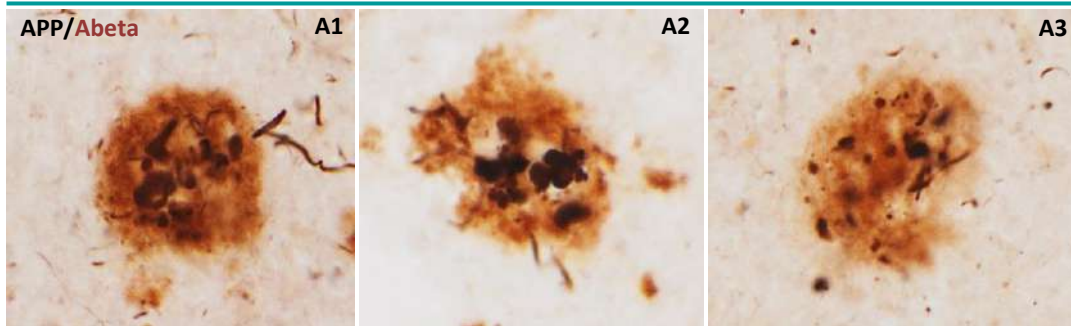
Distintos fenotipos clínicos
Distintas tasas de propagación
Afectar a distintas regiones cerebrales
Variabilidad Clínica

La polimerización lo convierte en tóxico

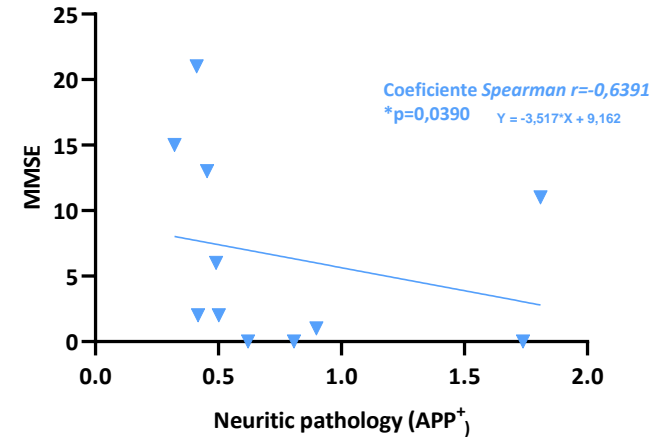
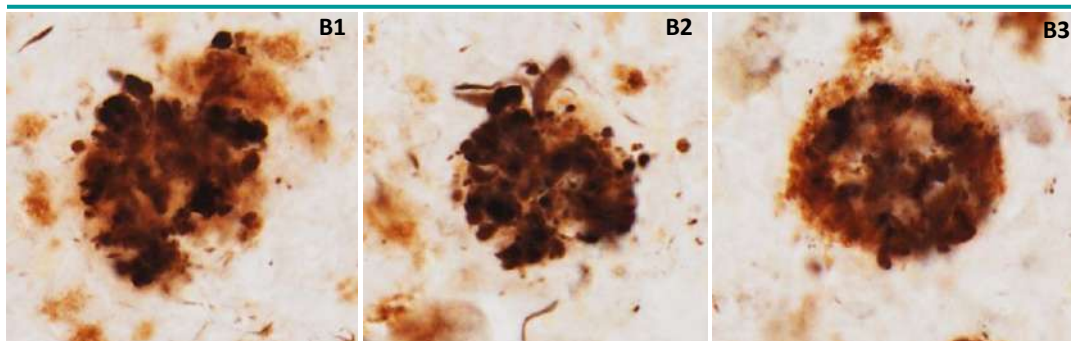
Las formas oligoméricas son potencialmente neurotóxicas pero **no sabemos cuales son las formas « patológicas »**

La patología neurítica correlaciona con la pérdida de memoria

Patología Neurítica moderada



Patología Neurítica elevada



Fase de Demencia. CERAD C

EL ALZHEIMER ES UNA PATOLOGÍA MULTICELULAR



Acumulación de beta-amiloide

Agregación y propagación de p-Tau

Cerebro Sano

Neurona

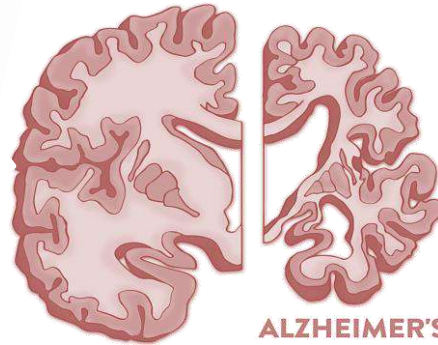
Microglia

Astrocito

Soporte metabólico
Regulación vascular
Neurotransmisión
Plasticidad neuronal
Defensa inmune

Oligo

Células vasculares



Cerebro con Alzheimer

Neurona degenerativa

Citoquinas Inflamatorias
Especies reactivas
Neurotoxicidad
Pérdida sináptica

Microglía Activada

Astrocito Reactivo

NFTs

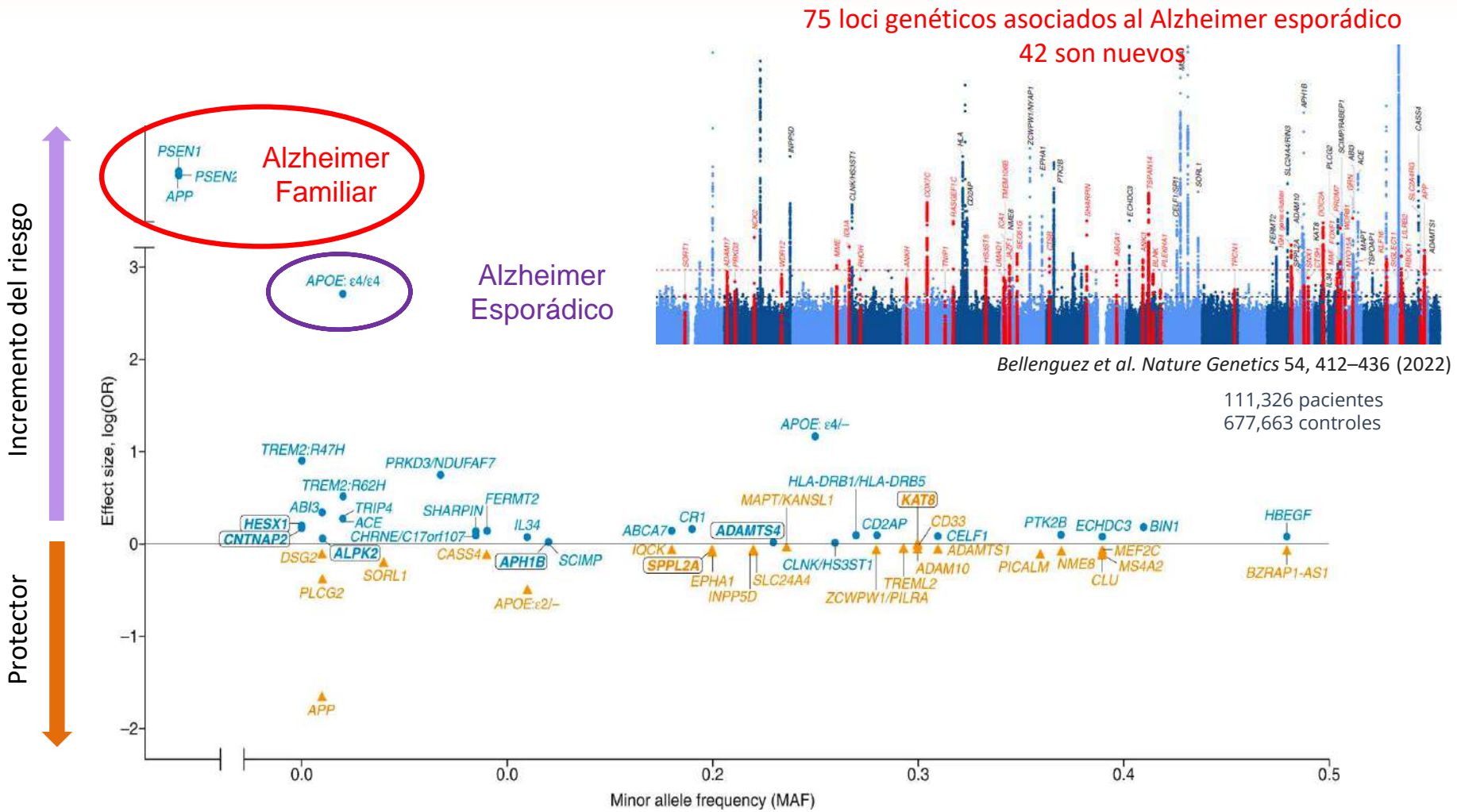
Placas amiloides

CAA

Contribución de múltiples tipos celulares
Reacción glial y patología Alzheimer
Factores de riesgo asociados a la microglía

Barrera hematoencefálica alterada
Infiltración células periféricas

AVANCE EN LA GENÉTICA DEL ALZHEIMER

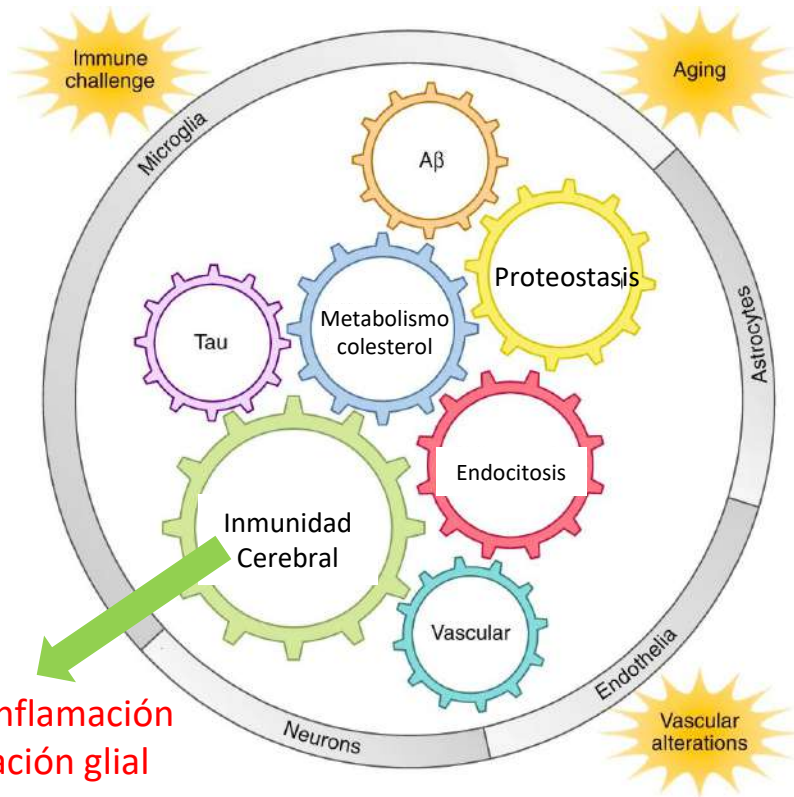


Alzheimer de inicio temprano 5% (1% casos familiares)

Alzheimer de inicio tardío 95%

60% de los genes están asociados a la inmunidad/neuroinflamación

LA GENÉTICA IMPLICA A LA GLÍA EN LA PATOGÉNESIS DEL ALZHEIMER



Entrez gene name	Glial cell type (<i>Homo sapiens</i>)	
ABCA7 ³	ATP binding cassette subfamily A member 7	All glial cell types (low expression)
AKAP9 ⁴	A-kinase anchoring protein 9	Astrocytes, oligodendrocytes, microglia
APOE ⁵	Apolipoprotein E	Astrocytes, microglia
BIN1 ³	Bridging integrator 1	Microglia, oligodendrocytes
CASS4 ⁶	Cas scaffold protein family member 4	Microglia
CD33 ⁷	CD33 molecule	Microglia
CELF1 ⁸	CUGBP Elav-like family member 1	Astrocytes, oligodendrocytes, microglia
CLU (APOJ) ³	Clusterin or apolipoprotein J	Astrocytes
FERMT2 ⁹	Fermitin family member 2	Astrocytes
HLA cluster ¹⁰	Major histocompatibility complex, class II cluster	Microglia
IL1RAP ¹¹	Interleukin 1 receptor accessory protein	Astrocytes, oligodendrocytes
INPP5D ¹²	Inositol polyphosphate-5-phosphatase D	Microglia
MEF2C ¹³	Myocyte enhancer factor 2C	Microglia
MS4A cluster ³	Membrane spanning 4-domains A	Microglia
PICALM ¹⁴	Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein	All glial cell types
PTK2B ¹⁵	Protein tyrosine kinase 2 beta	Microglia, astrocytes
SLC24A4/RIN3 ⁶	Solute carrier family 24 member 4/ and Ras and Rab interactor 3	All glial cell types
SORL1 ¹⁴	Sortilin related receptor 1	Microglia, astrocytes
TREM2 ⁵	Triggering receptor expressed on myeloid cells 2	Microglia

ATP8B4 y ABCA1

Holstege et al., Nat Genet. 2022

✓ **Análisis genéticos de GWAs han identificado factores de riesgo genético implicados en la función microglial y la respuesta inmune cerebral**

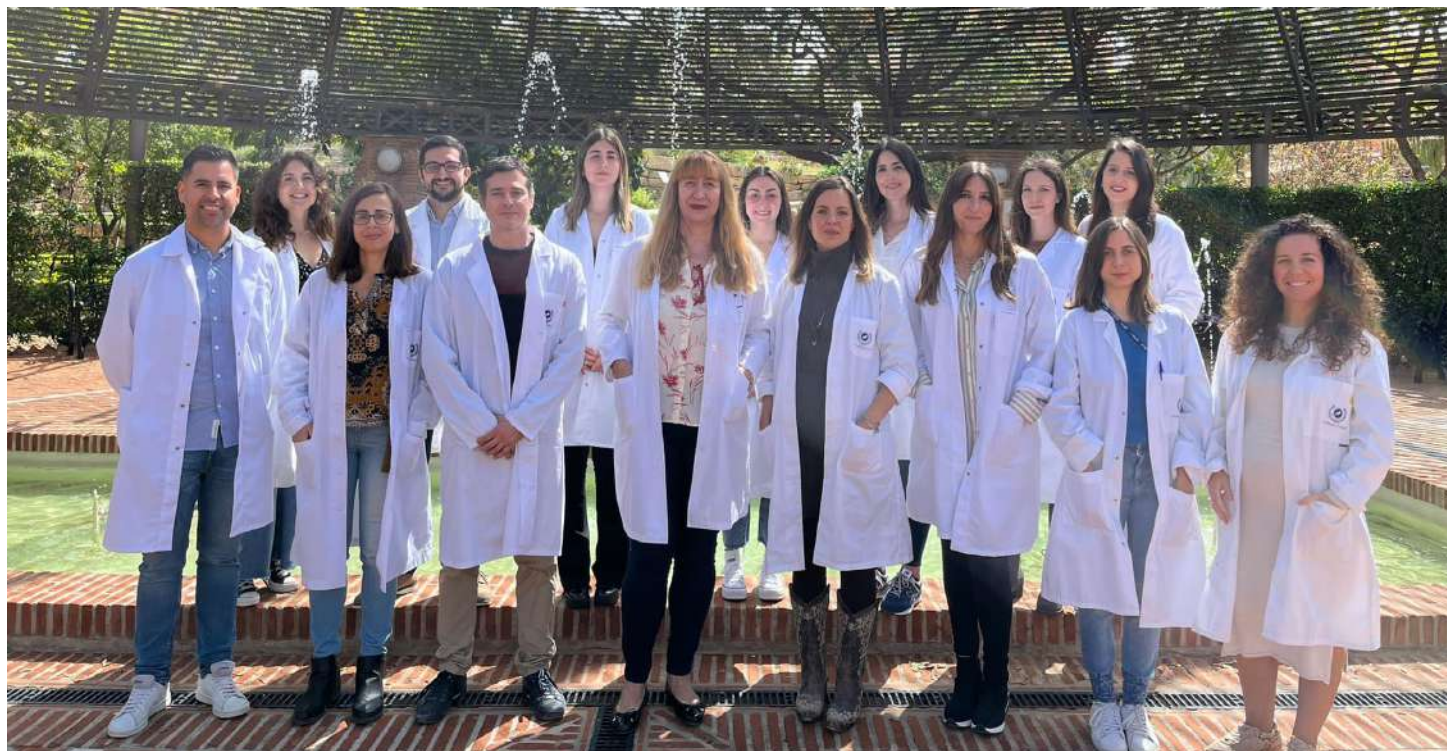


integrando la
Innovación

GRUPO NeuroAD UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Dra. Antonia Gutiérrez

Dra. Elisabeth Sánchez Mejías

Dra. Laura Trujillo Estrada

Dr. Juan García León

Dra. Inés Moreno González

Dr. David Baglietto Vargas

Dra. Raquel Sánchez Varo

Dr. Juan José Fernández Valenzuela

Dra. Marina Mejías Ortega

Laura Cáceres Palomo

Elba López Oliva

Mercedes Aneiros Ferrer

Cristina Gutiérrez Sastre

Laura Vegas

Juana Andreo

Miriam Bettinetti

Inés López del Castillo



CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED
Enfermedades Neurodegenerativas



OBJETIVOS



- **Identificar mecanismos patogénicos implicados en la enfermedad de Alzheimer: disfunción glial y respuesta inflamatoria como elementos claves en el proceso patogénico.**
- **Identificar biomarcadores de la progresión de la enfermedad que sean de utilidad en el diagnóstico y como posibles dianas terapéuticas.**
- **Evaluar a nivel preclínico nuevas estrategias terapéuticas.**



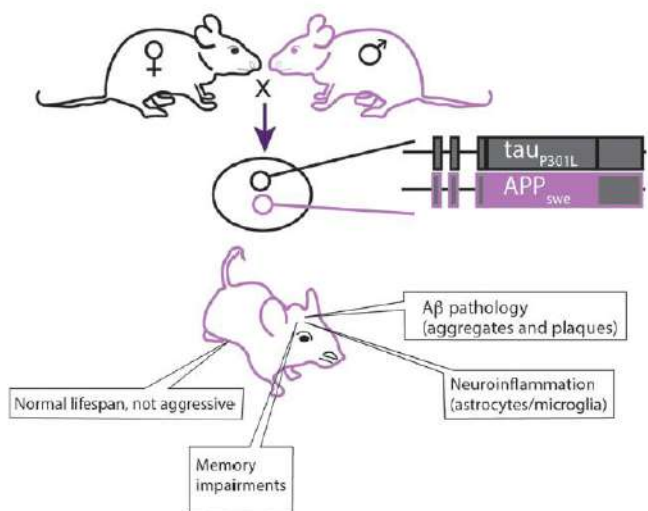


integrando la
Innovación

INVESTIGACIÓN



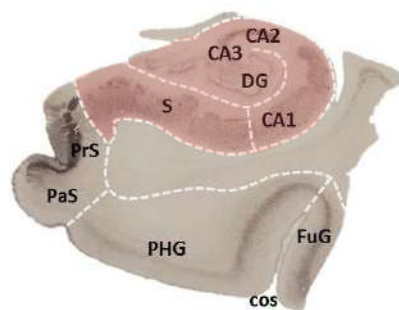
Modelos Animales Transgénicos de Alzheimer



Modelos APP
Modelos APP/PS1
Modelos Tau
Modelos APP/PS1/Tau

Modelos Esporádico
Modelos con factores
genéticos de riesgo

Muestras Humanas *Postmortem* de cerebro de pacientes



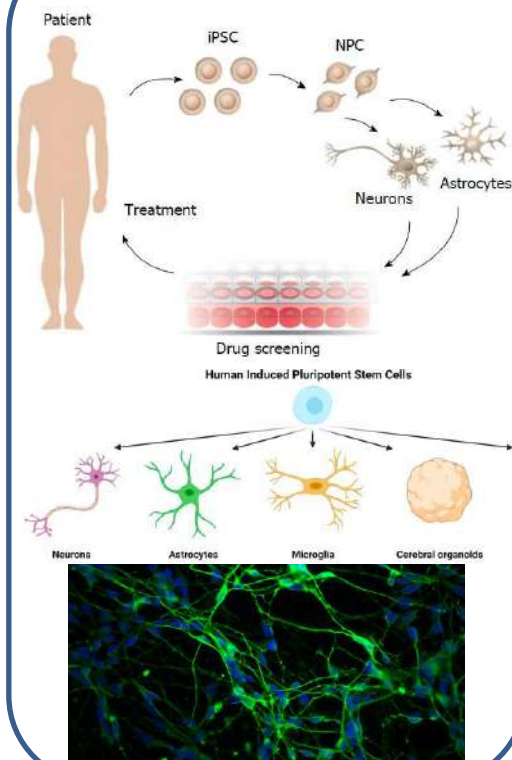
btcien

Banco de Tejidos
de la Fundación CIEN

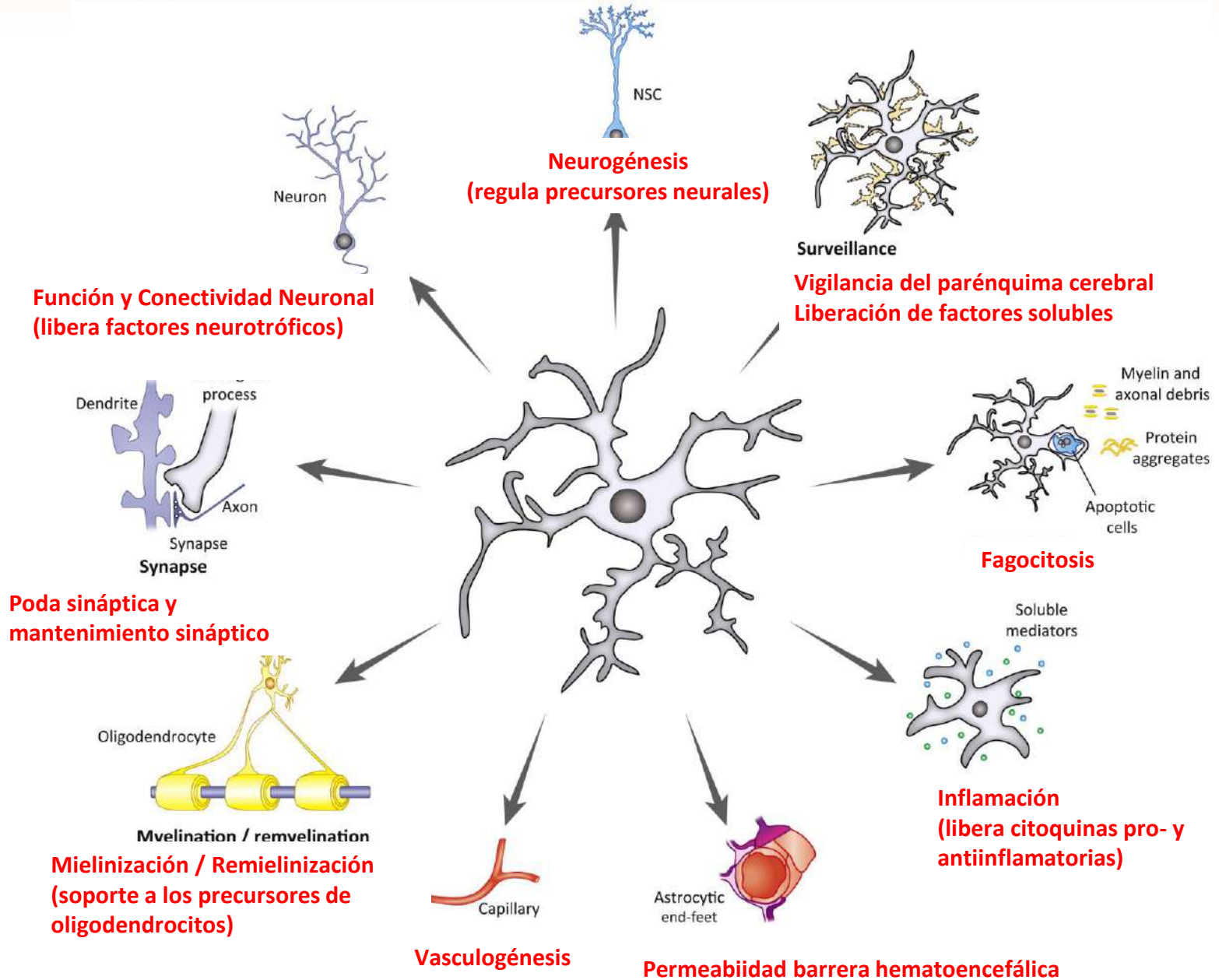
IDIBELL
Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge

CLÍNICA
BARCELONA
Hospital Universitari

Modelos Celulares (iPSCs) derivados de pacientes



LA MICROGLÍA REALIZA MÚLTIPLES FUNCIONES



Son células dinámicas y móviles que responden a estímulos mediante cambios morfológicos y moleculares

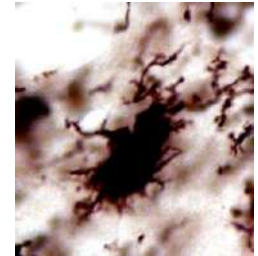
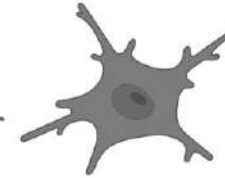
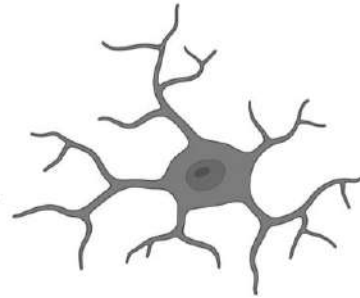
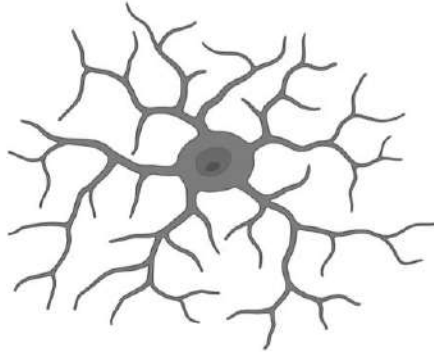
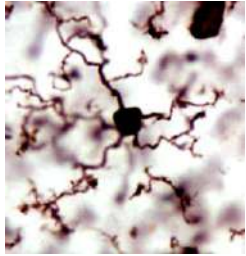


integrando la
Innovación

Cambio morfológico

Ramificada

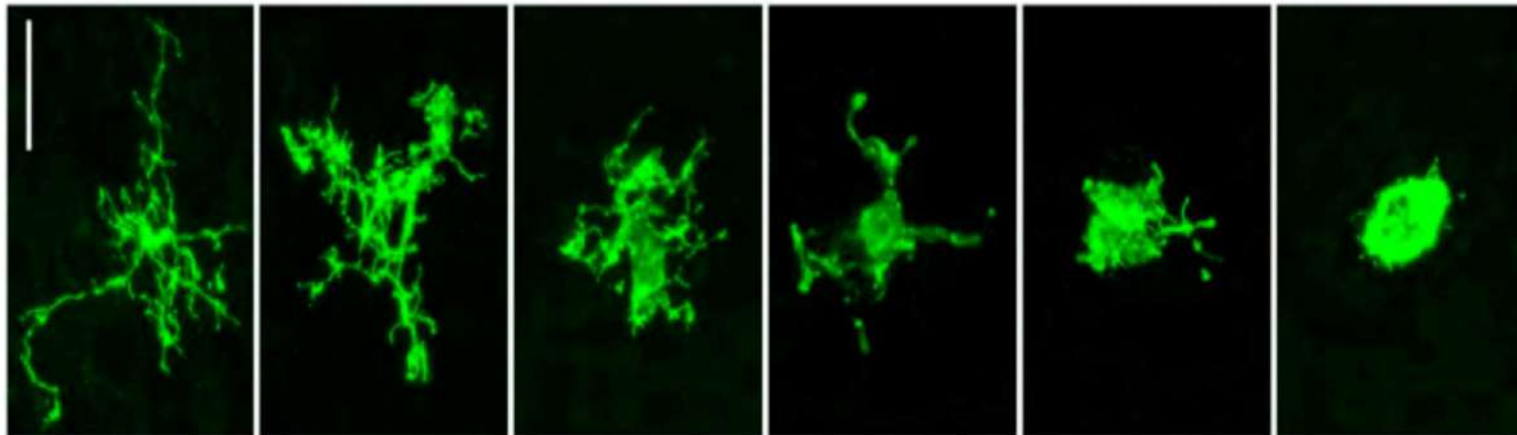
Ameboide



Homeostática

Activación Microglial

Activada



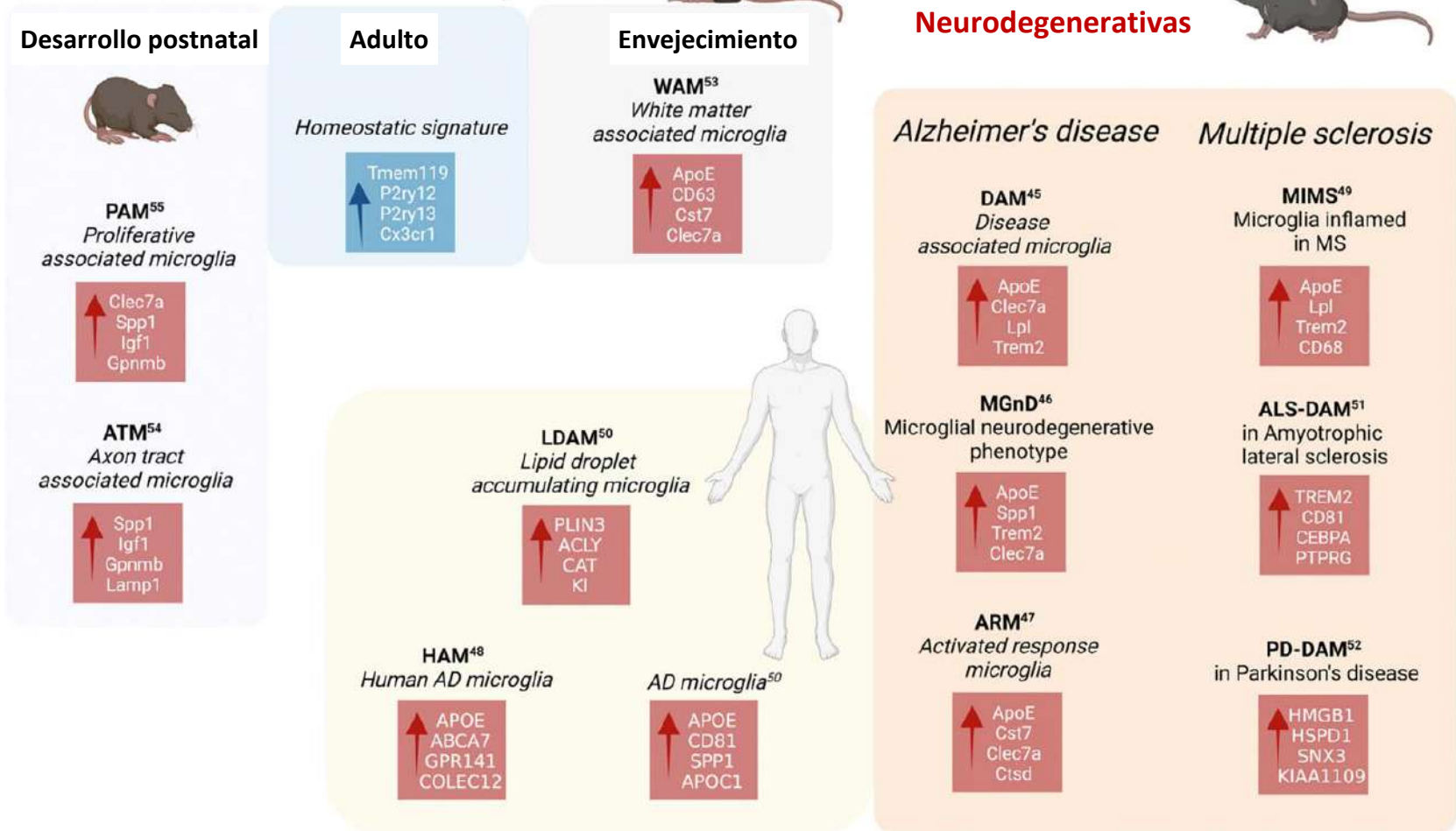
Heterogeneidad de la población microglial
Diferentes estados funcionales (firma molecular específica)
Dinamismo de los estados funcionales

Múltiples estados funcionales de la microglía

Estudios transcriptómicos

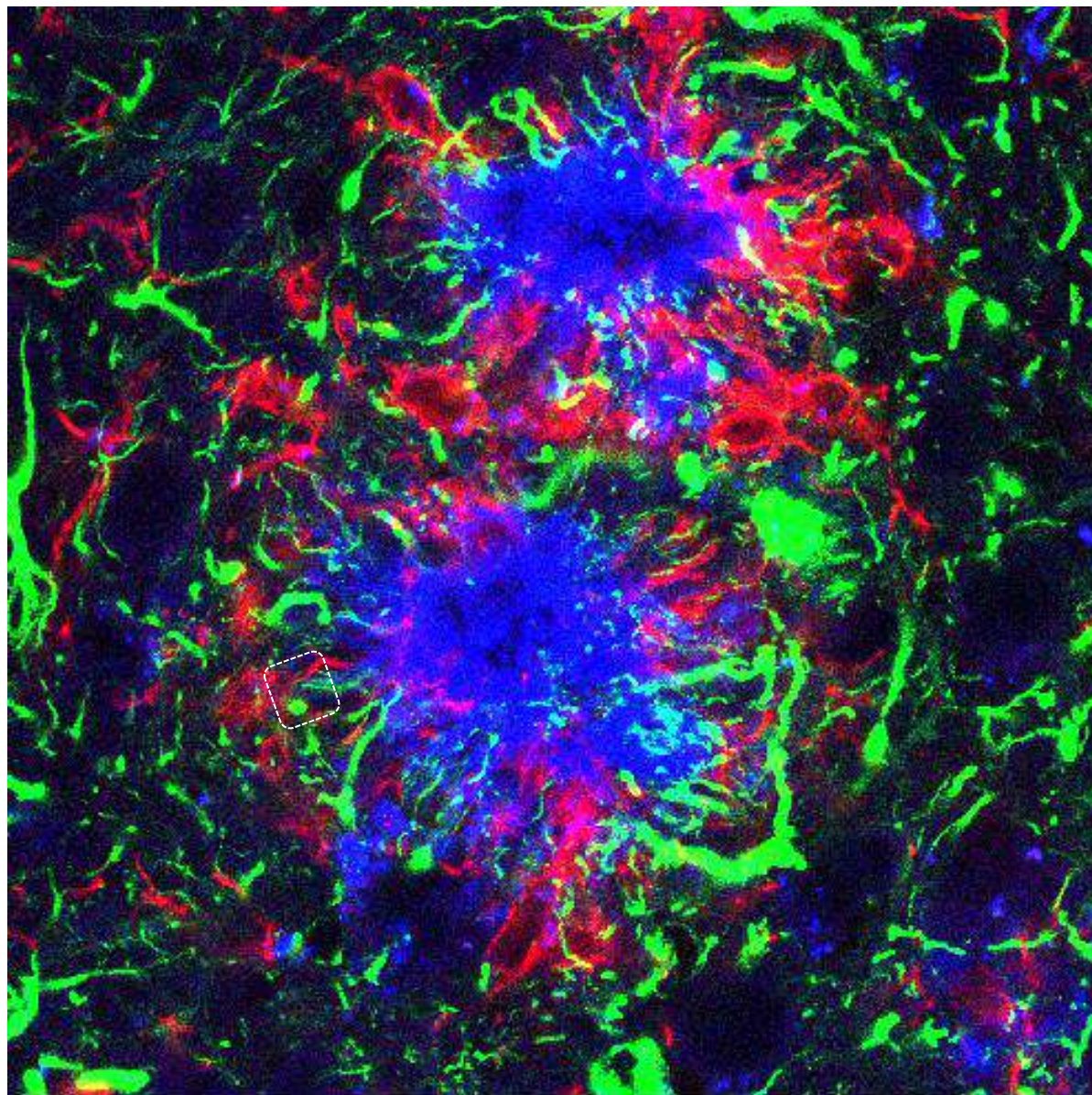
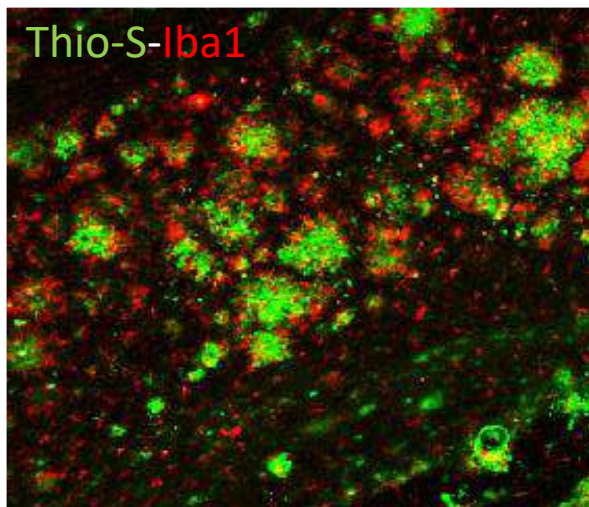
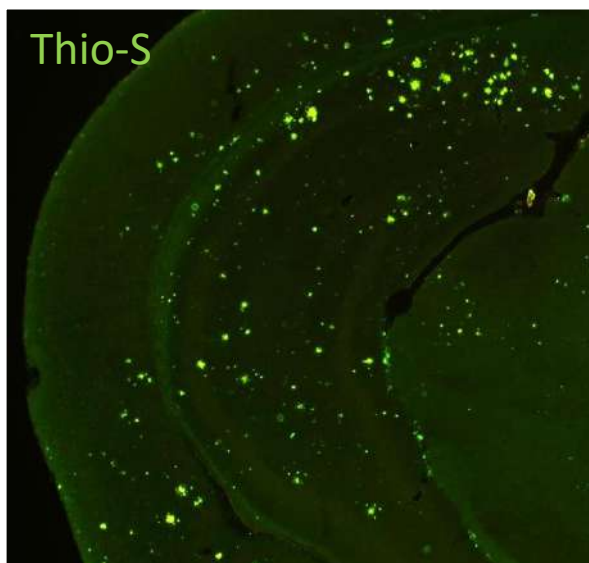
Neuroprotectora?
Neurotóxica?
Diferencias regionales?
Cambios con el curso de la enfermedad?
Es una diana terapéutica?

**Enfermedades
Neurodegenerativas**



LA PLACAS AMILOIDES INDUCEN UNA FUERTE RESPUESTA GLIAL

Iba1 GFAP Abeta

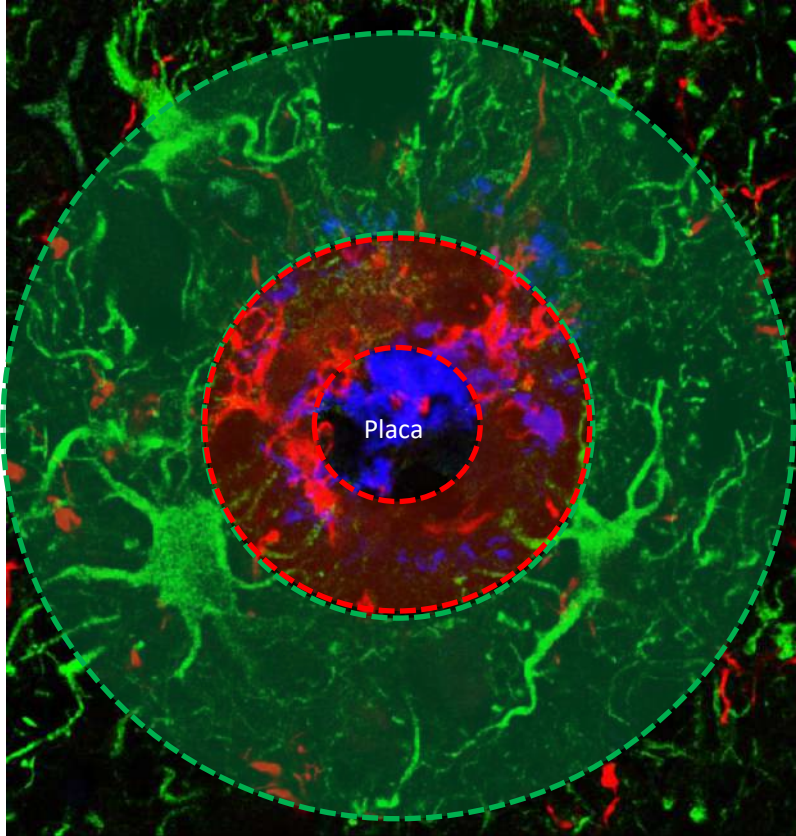


LA MICROGLÍA FORMA UNA ENVUELTA ALREDEDOR DE LAS PLACAS

Abeta
(placa)

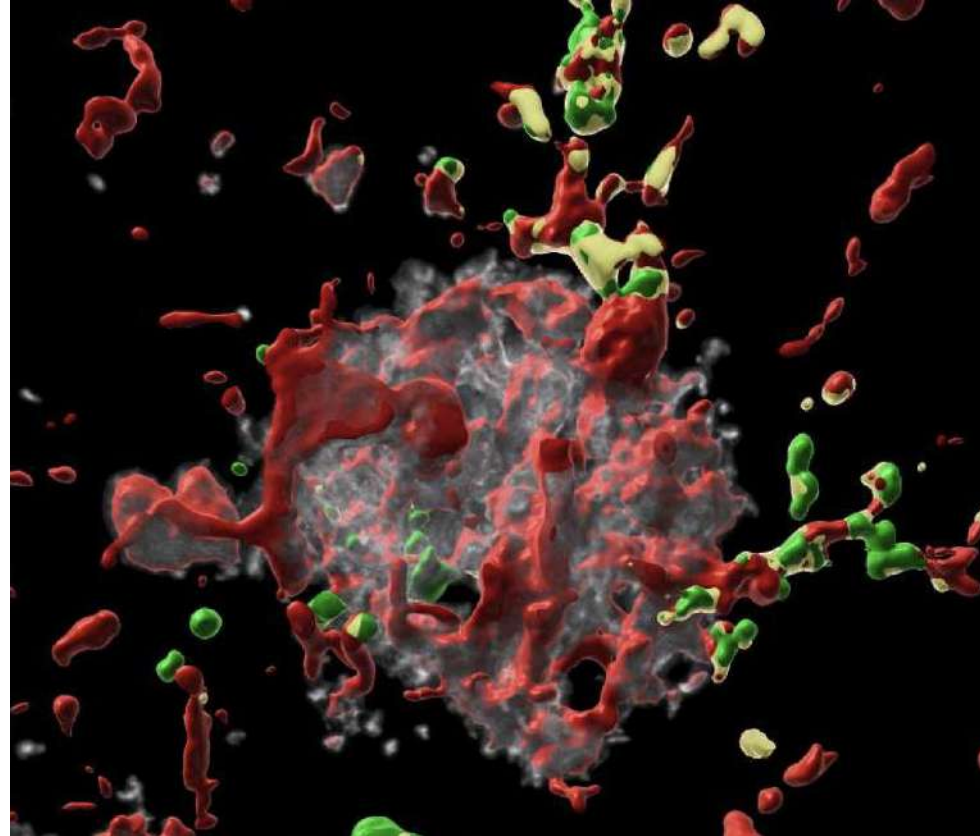
Iba1
(microglía)

GFAP
(astroglía)



Microglía en rojo
Placa en blanco

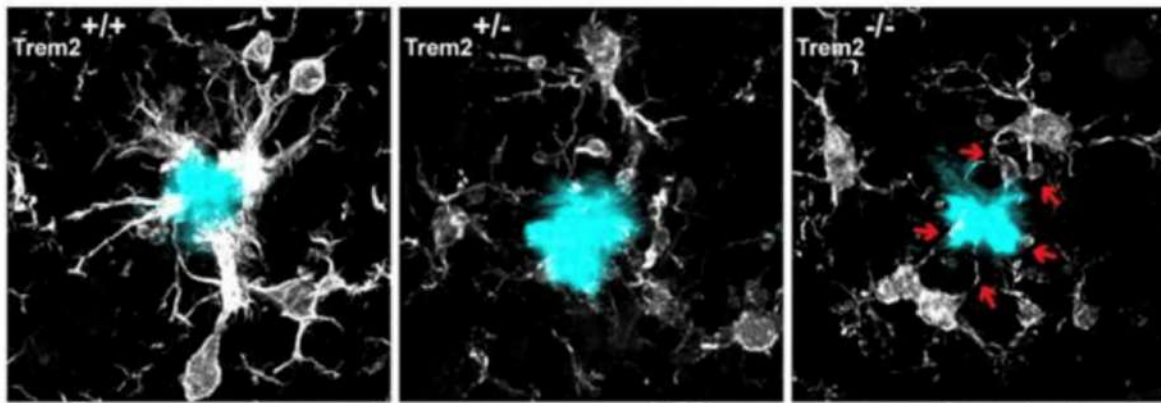
Cerebro paciente Alzheimer
Reconstrucción 3D con IMARIS



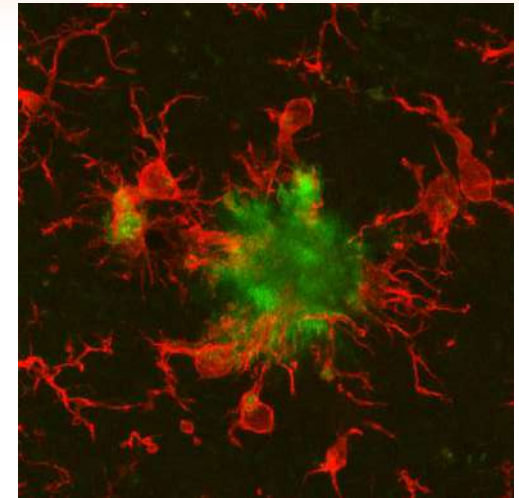
La microglía es clave en la patología del Alzheimer

✓ *Microglía DAM forma una barrera protectora alrededor de las placas*

Microglía con mutación en Trem2

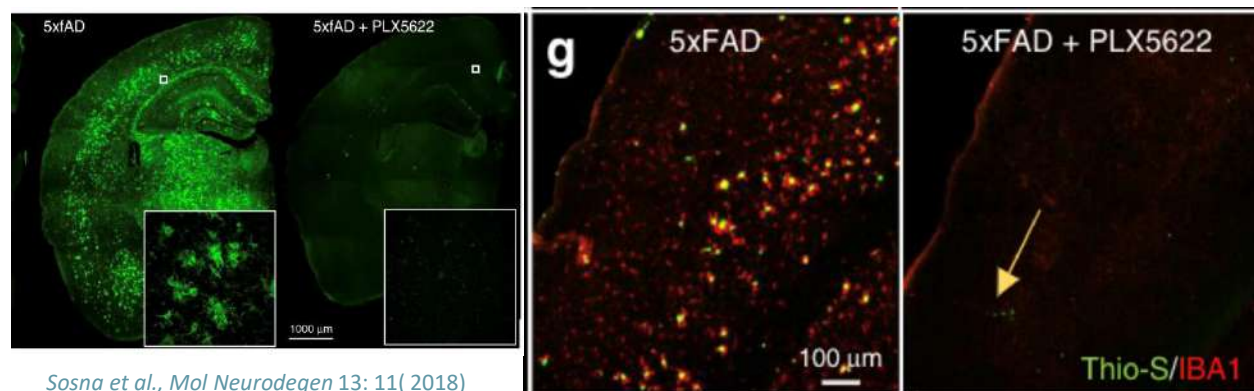


Encapsulating Plaques. In 5xFAD mice, microglia lacking TREM2 ignore amyloid plaques (cyan), which become more diffuse. [Courtesy of Jaime Grutzendler and Neuron.]

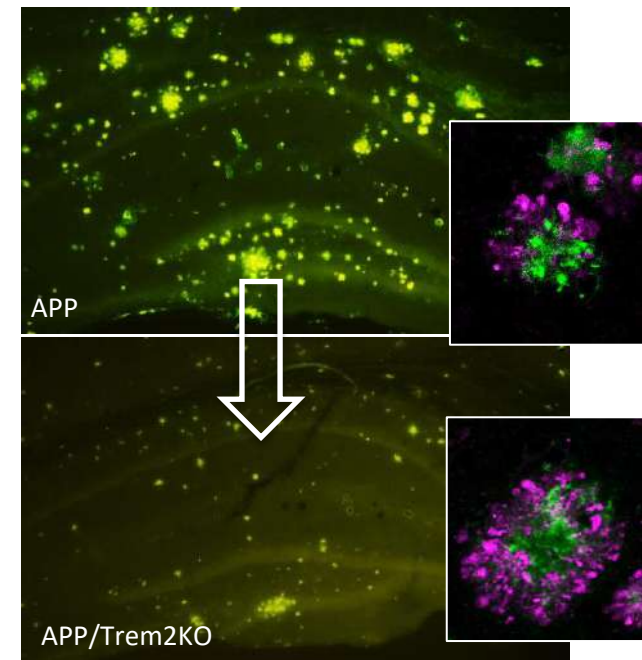


Condello et al., 2015 Nature Comm 6:6176 (2015)
Yuan et al., Neuron 90(4):724 (2016)
Wang et al., J Exp Med 213(5):667 (2016)

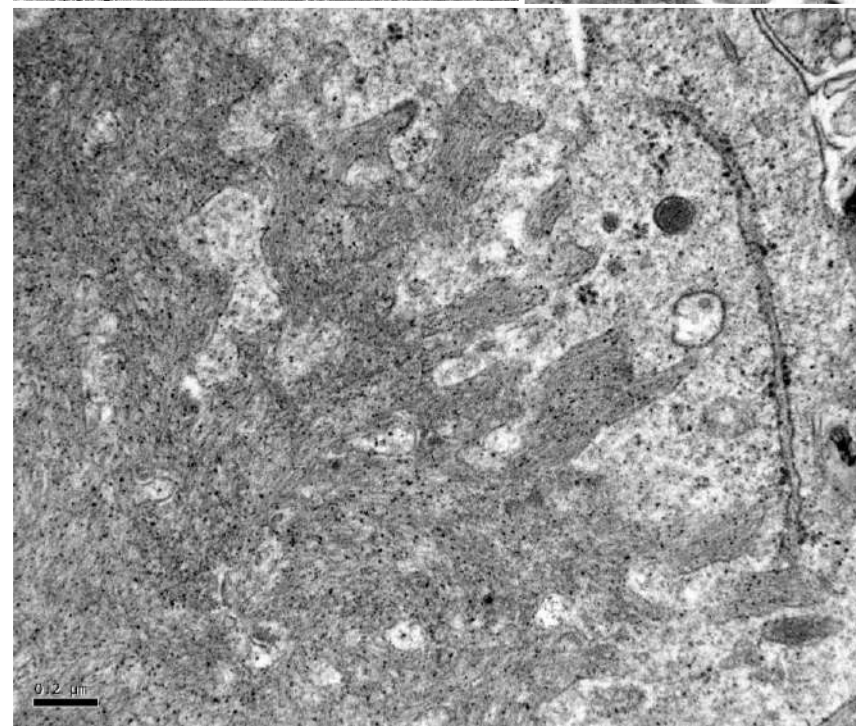
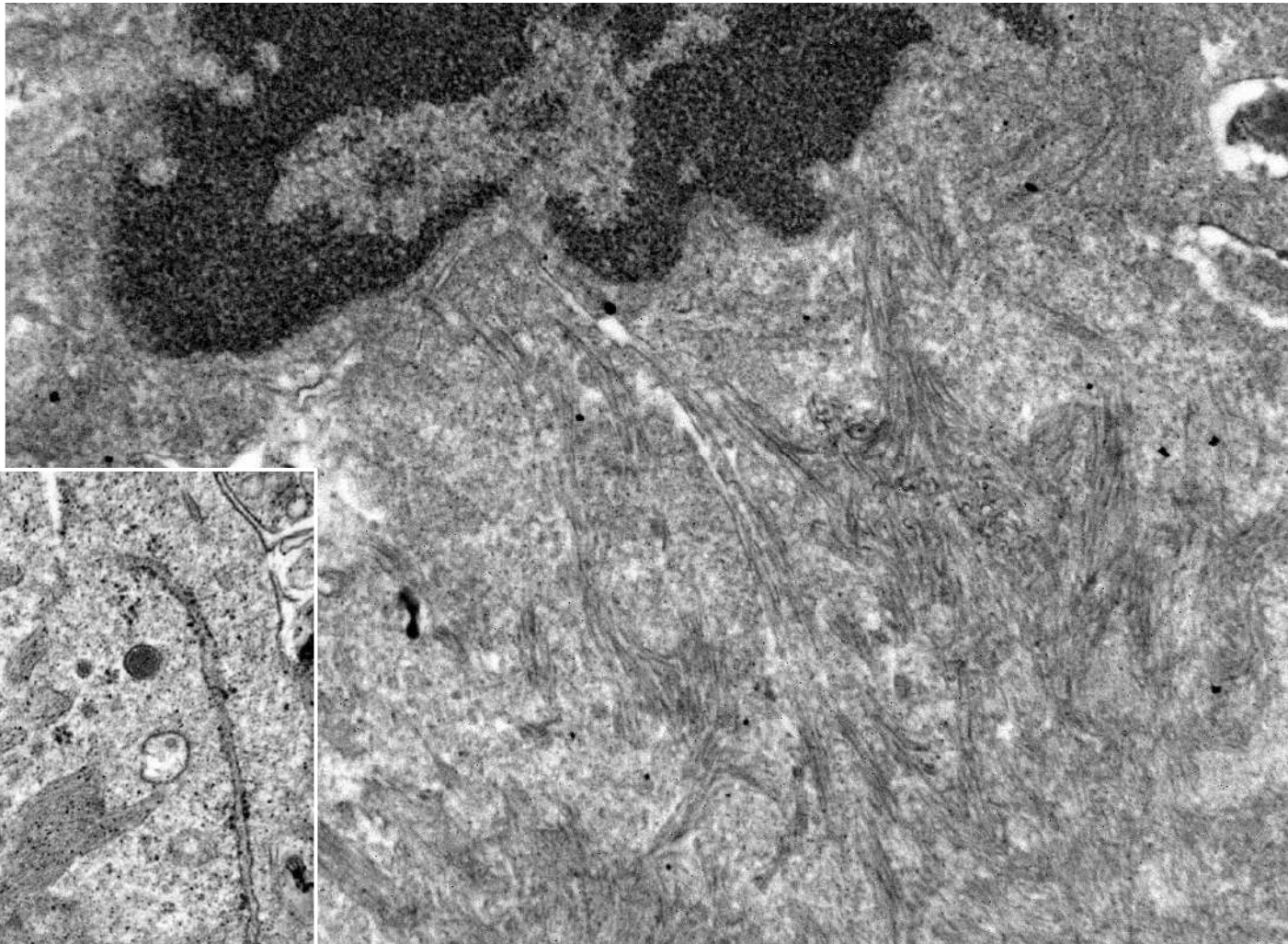
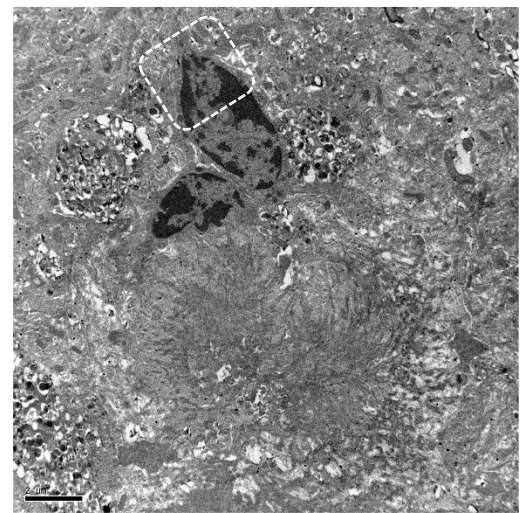
✓ *La microglía contribuye a la formación de las placas fibrilares*



Sosna et al., Mol Neurodegen 13: 11(2018)
Spangenberg et al., Nature Comm 10, 3758 (2019)
Casali et al., Neurobiol Dis, 142:104956, 2020
Huang et al., Nat Immunol, 22(5):586, 2021



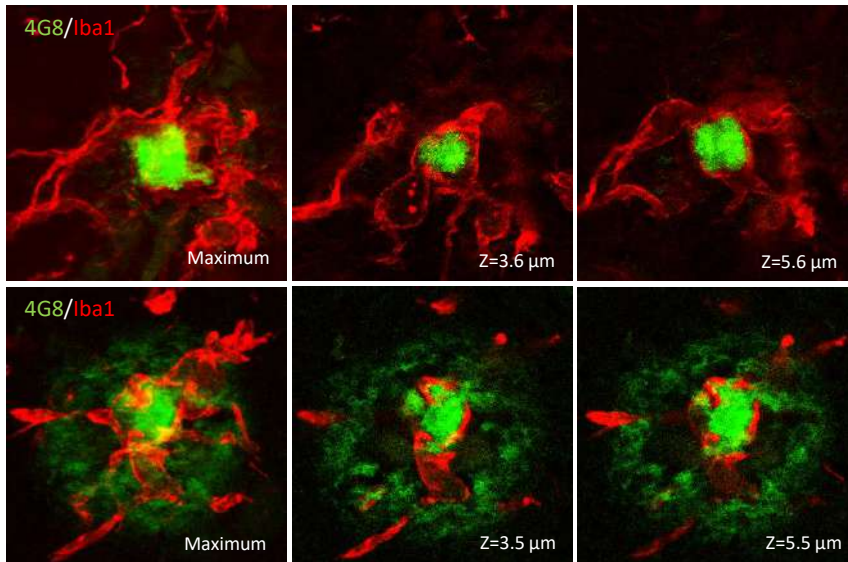
La microglía forma fibras amiloides



Microscopía electrónica transmisión

NUEVO CONCEPTO LA MICROGLÍA FORMA PLACAS FIBRILARES

Cerebro de pacientes de Alzheimer



La microglía forma placas para proteger el parénquima cerebral

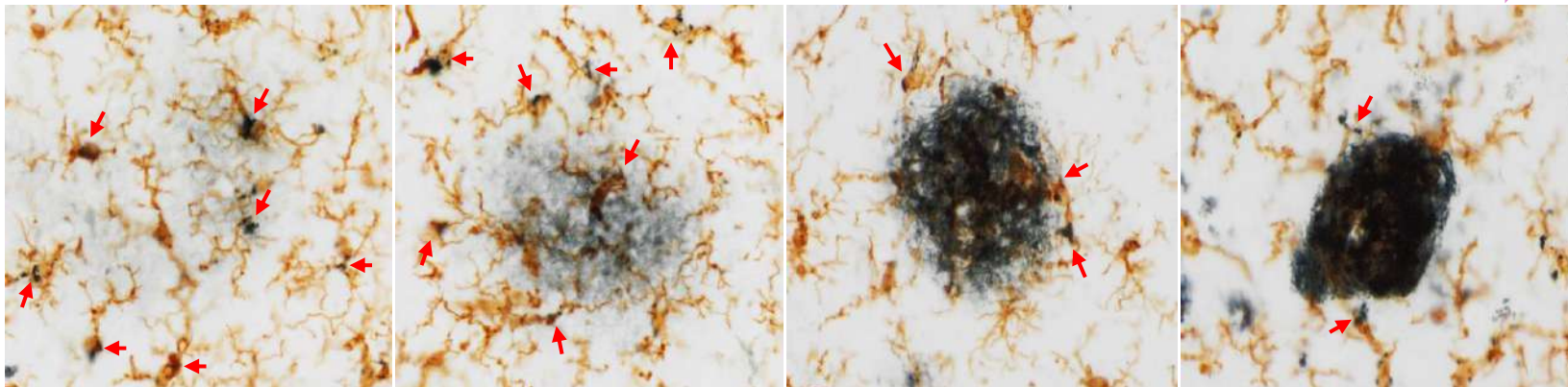
Retira los oligómeros solubles de Abeta del medio y los agrupa en fibrillas insolubles en las placas

LA FORMACIÓN DE PLACAS SERÍA UN MECANISMO DE PROTECCIÓN DE NUESTRO CEREBRO

ELIMINAR PLACAS COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA??

Z=7.5 μm

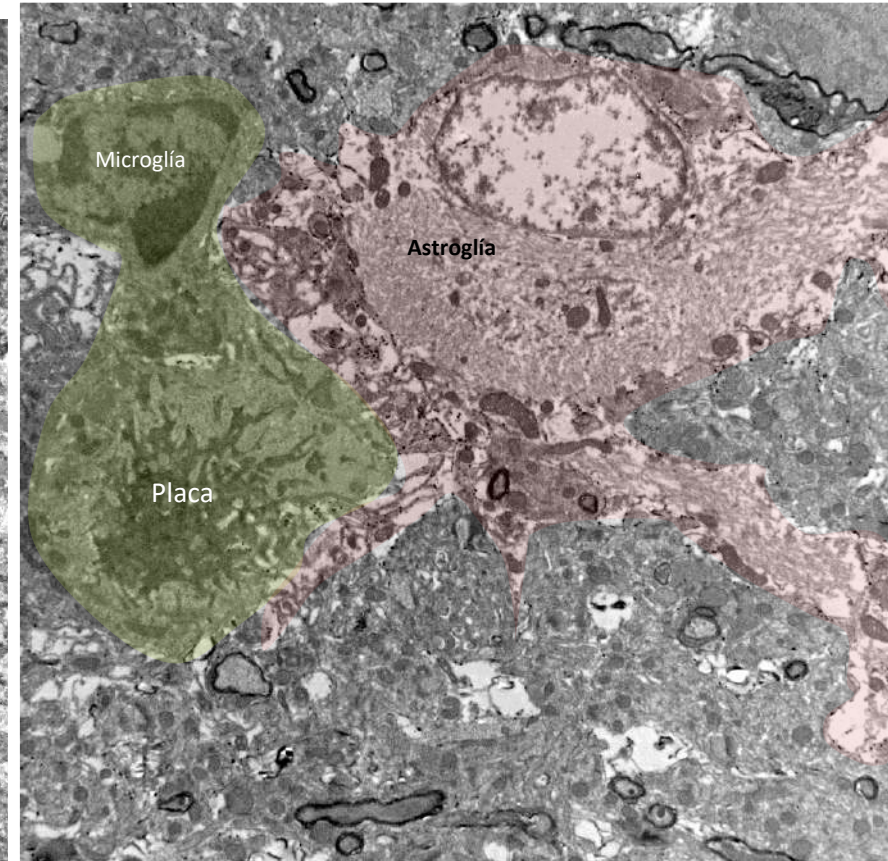
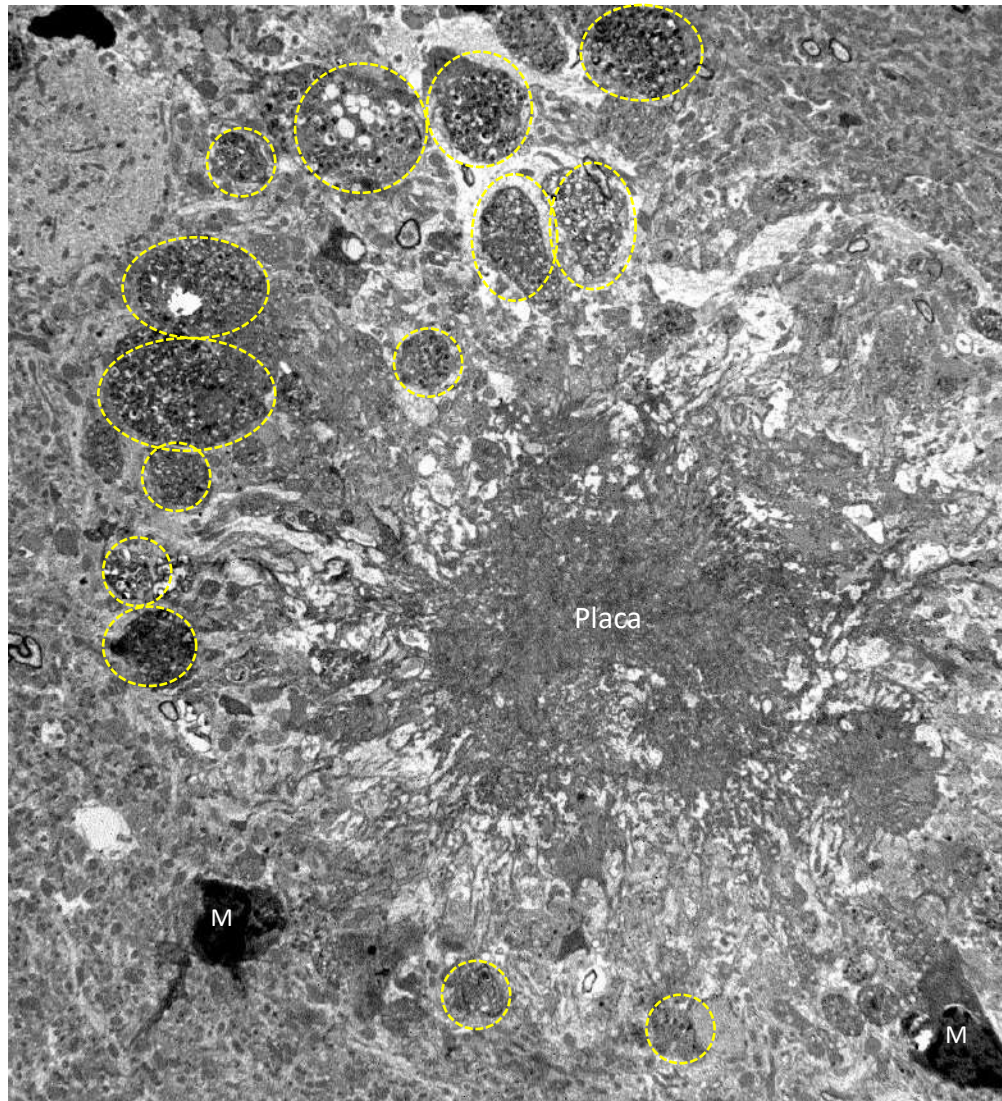
Progresión de la formación de una placa en cerebro humano



Iba1/Abeta

Sánchez-Mejias, 2015

Las placas están rodeadas de una envuelta protectora de microglía y astrogliá

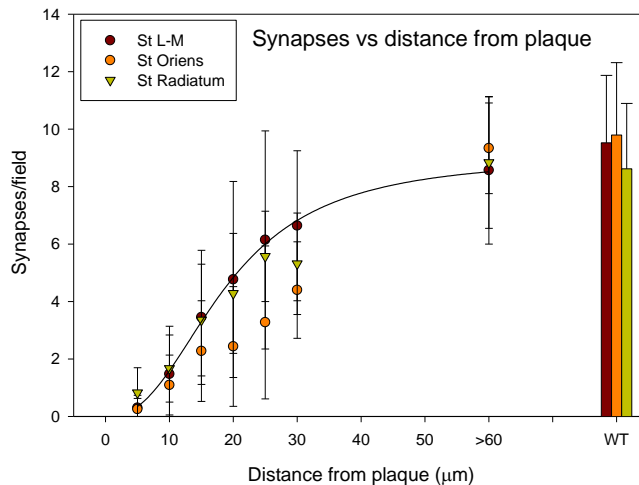
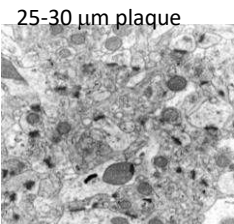
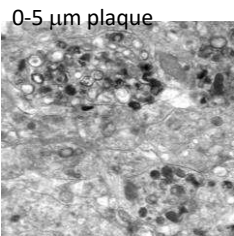
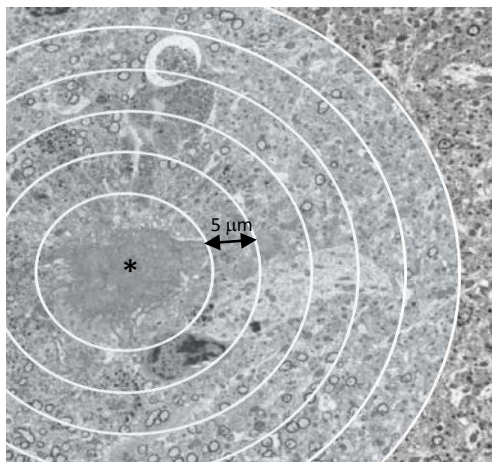
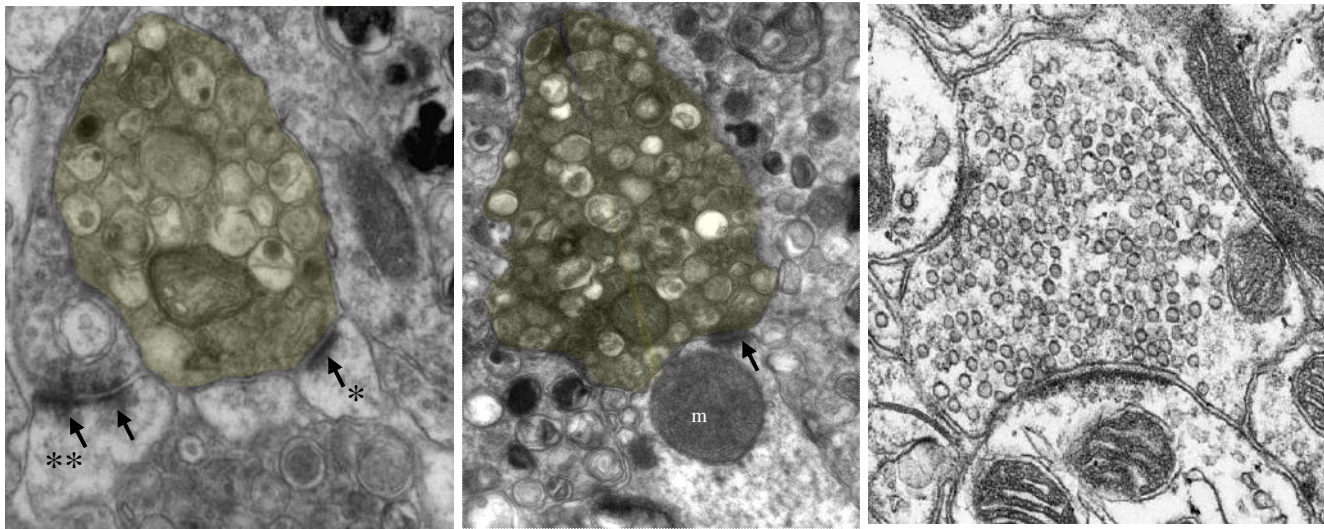
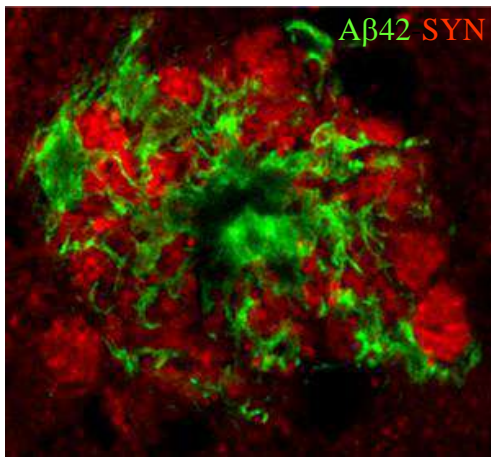


Microscopía electrónica transmisión

Con el avance de la enfermedad las placas van perdiendo envuelta microglial y producen toxicidad sobre los axones y sinapsis cercanos formando neuritas distróficas

Efecto sinaptotóxico de las placas amiloides

Las distrofias son terminales presinápticos dañados

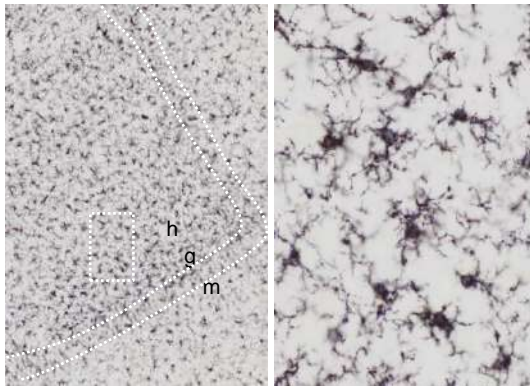


Maquinaria sináptica
dañada

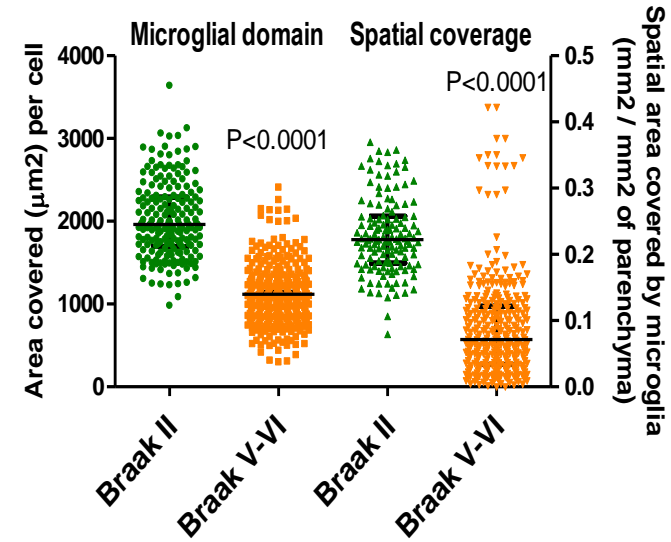
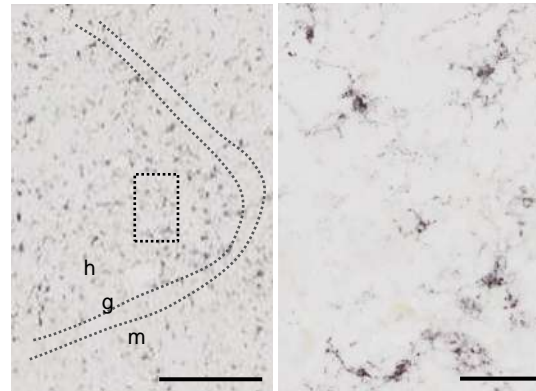
Microglía distrófica en el hipocampo de pacientes

Reducción en el área cubierta por la microglía

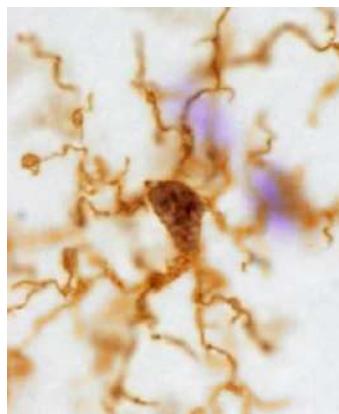
Individuo mayor
cognitivamente normal



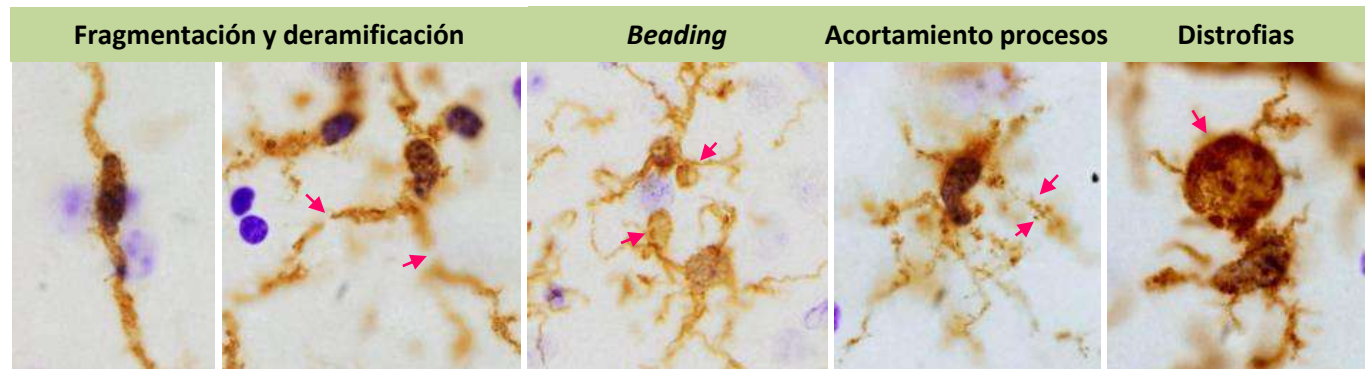
Individuo con demencia
Alzheimer



Patología microglial (Distrófica)



Microglía
homeostática



Características morfológicas de la microglía degenerativa

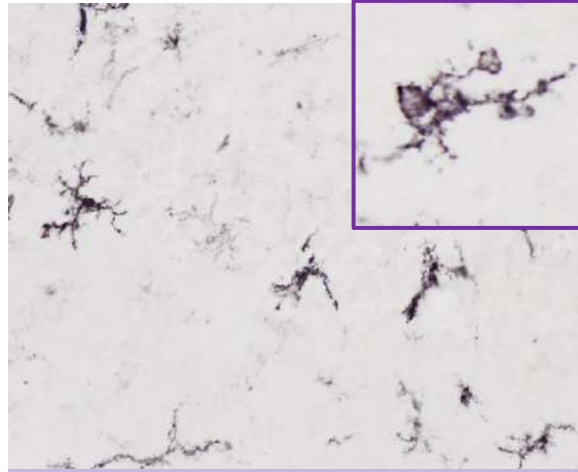
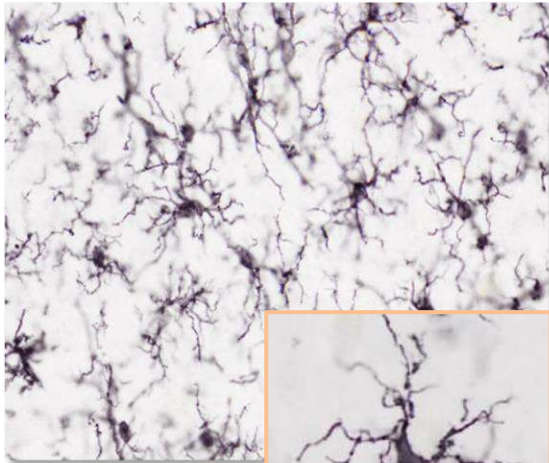
EL HIPOCAMPO PRESENTA MICROGLÍA DISTRÓFICA Y MENOS CANTIDAD DE PLACAS

Fase Preclínica

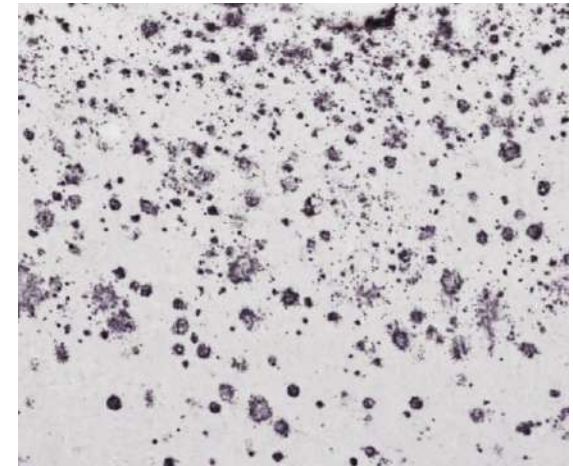
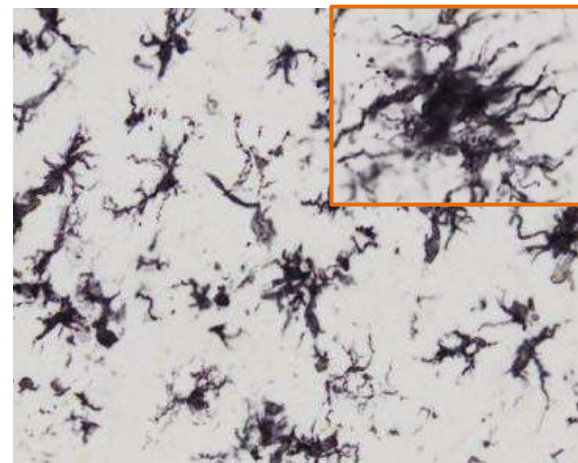
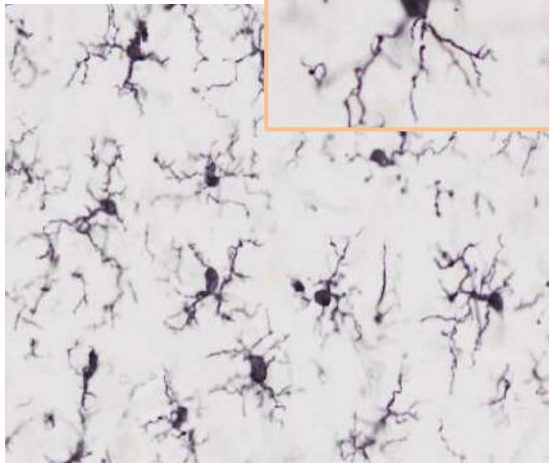
Demencia Alzheimer

Placas Amiloides

HIPOCAMPO



CORTEZA FRONTAL



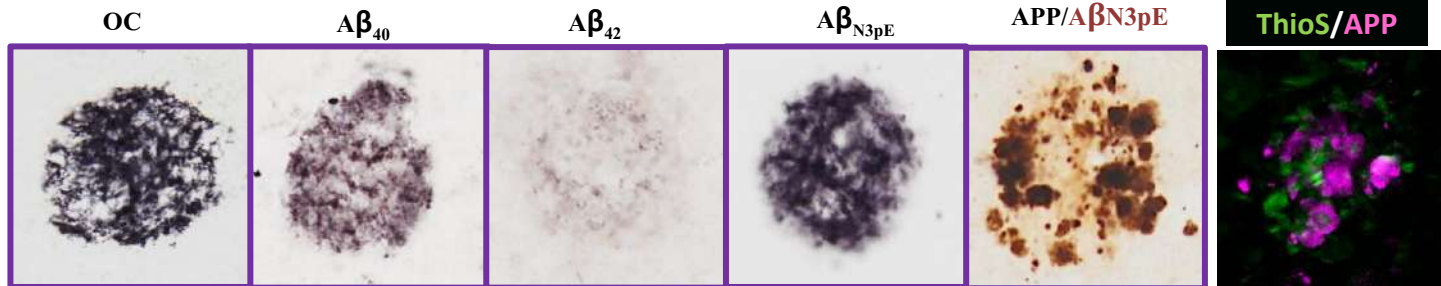
Iba1

Iba1

Abeta

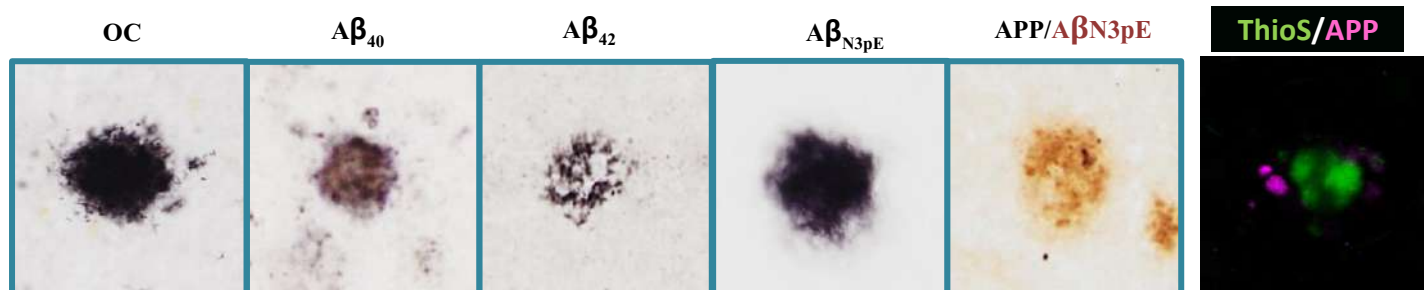
Las placas coarse-grained son muy neuríticas

Coarse-grained (grano grueso)



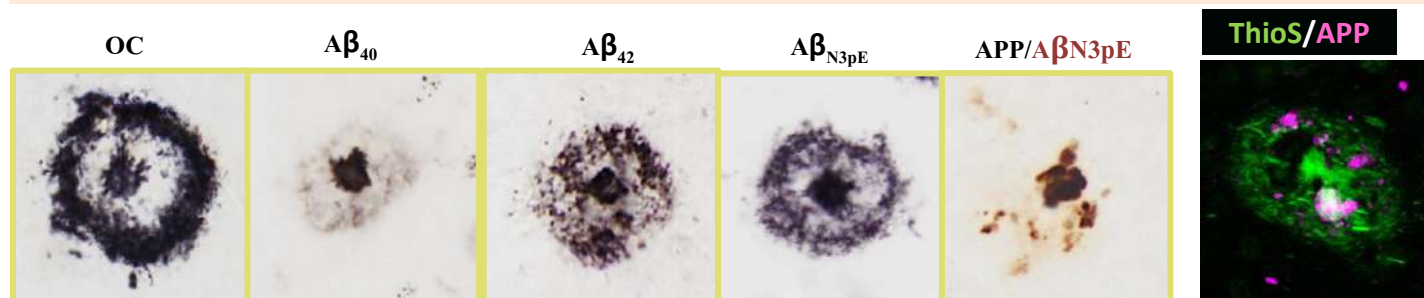
	<i>Coarse-grained</i>
Tamaño	Gran tamaño (50-100 μm)
Morfología	Estructura trabecular y tubular Límites poco definidos Con poros y huecos desprovistos de Aβ Cercanas a vasos sanguíneos

Cotton wool (lana-algodón)



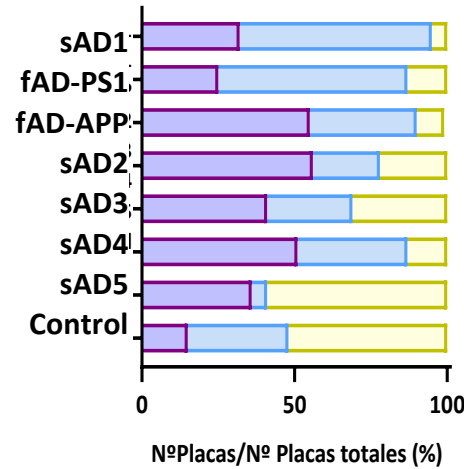
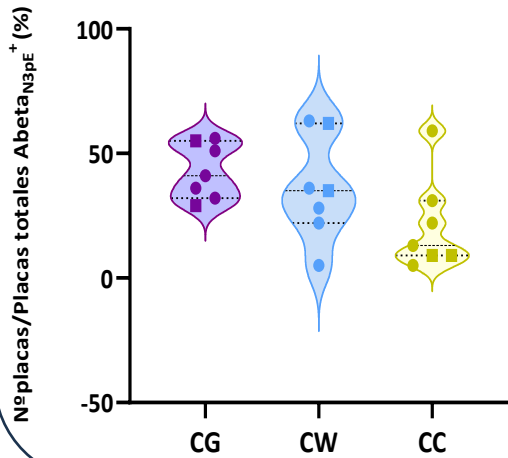
	<i>Cotton wool</i>
Tamaño	Pequeño tamaño normalmente (30-40 μm)
Morfología	Estructura compacta Límites muy definidos

Classic cored (clásicas con núcleo denso)



	<i>Classic cored</i>
Tamaño	Tamaño intermedio (30-50 μm)
Morfología	Estructura formada por un núcleo central denso y un halo periférico alrededor

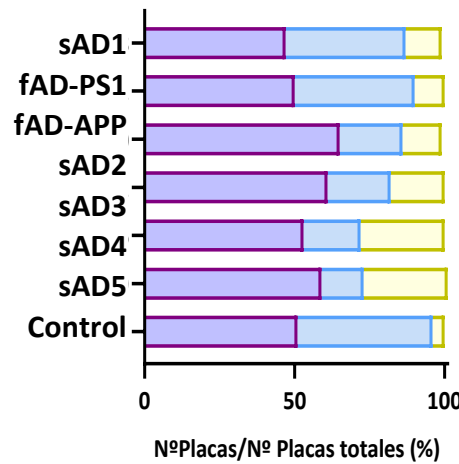
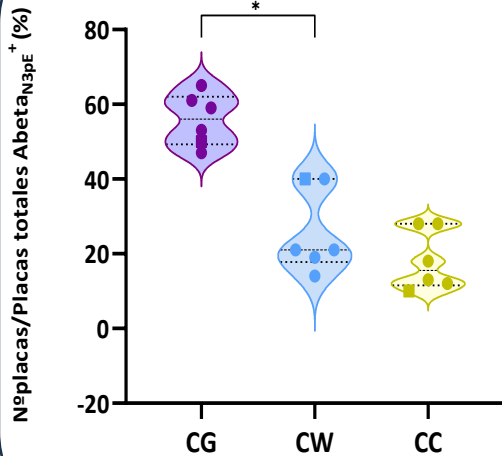
Corteza Frontal



- Coarse-grained
- Cotton wool
- Classic cored

Las placas de grano grueso predominan en el hipocampo en la fase de demencia

Hipocampo



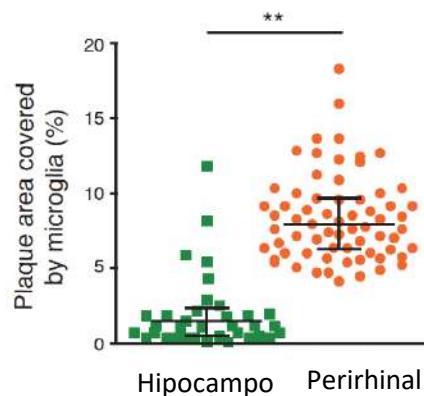
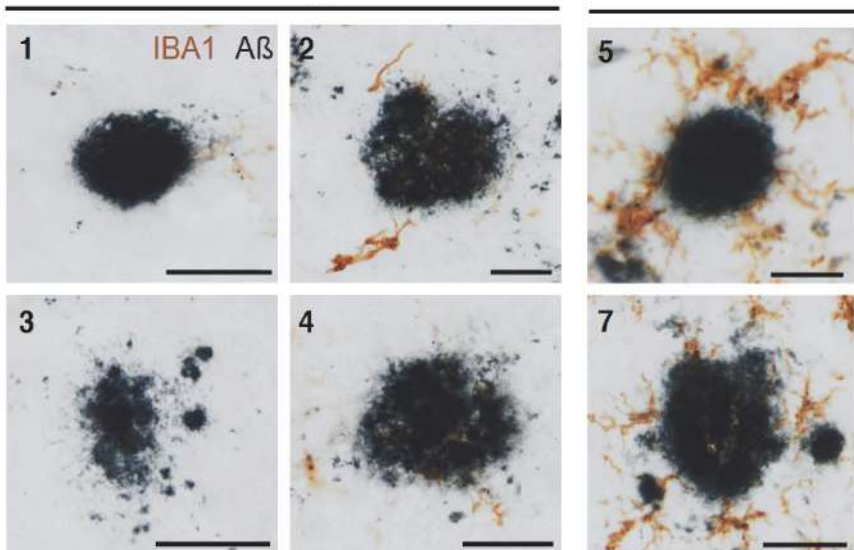
Test Kruskal-Wallis, $P=0,0001$;
Test de Dunn's * $p<0,05$, ** $p<0,01$; $N=6$

Test Kruskal-Wallis, $P>0,05$; $N=7$

LAS PLACAS PIERDEN ENVUELTA MICROGLIAL Y SON MÁS TÓXICAS

Hipocampo

Perirhinal



Ambiente hipóxico
Daños vasculares
Factores riesgo genético



Reduce activación
microglial

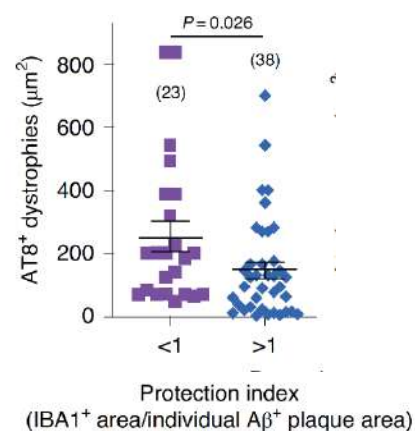
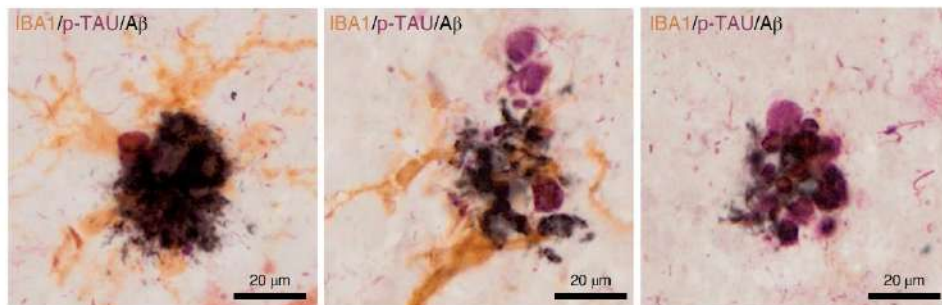


Disminuye funciones
protectoras de la
microglía



Placas tóxicas
Daño sináptico
Daño neuronal

Patología Neurítica +

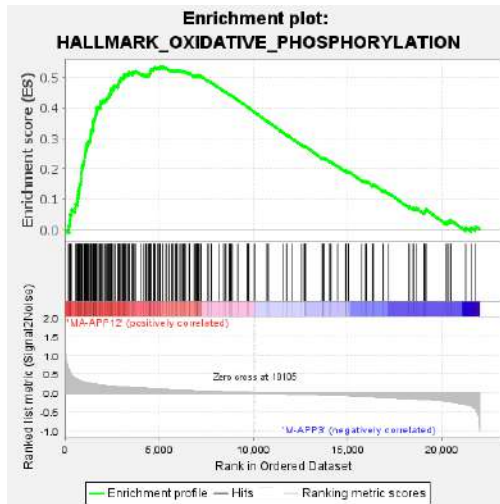


La falta de oxígeno impide la activación microglial

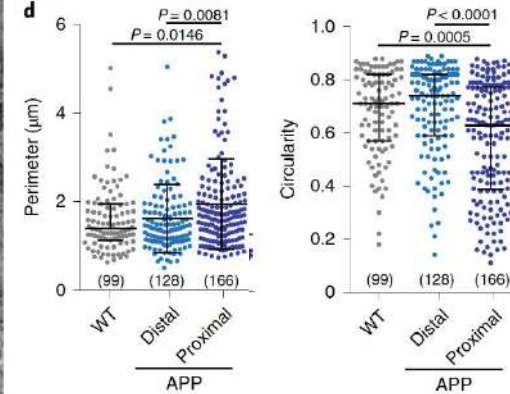
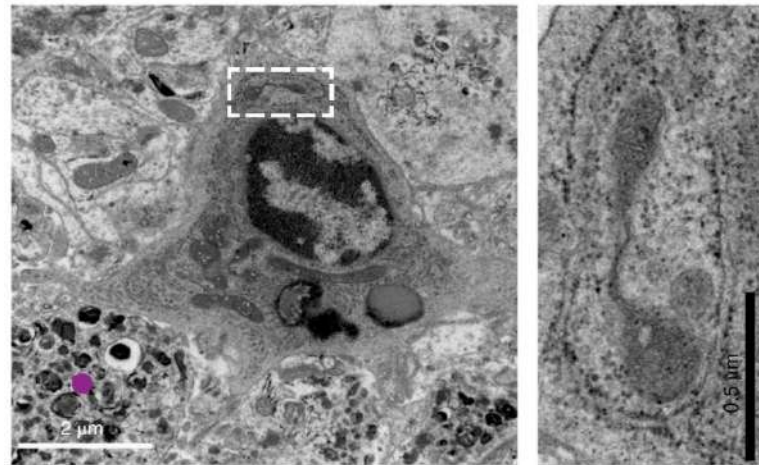
Alteraciones en la morfología mitocondrial

La activación microglial es un proceso que requiere una gran demanda energética

La microglía activada aumenta la expresión de genes implicados en la fosforilación oxidativa (OXPHOS)-RELATED

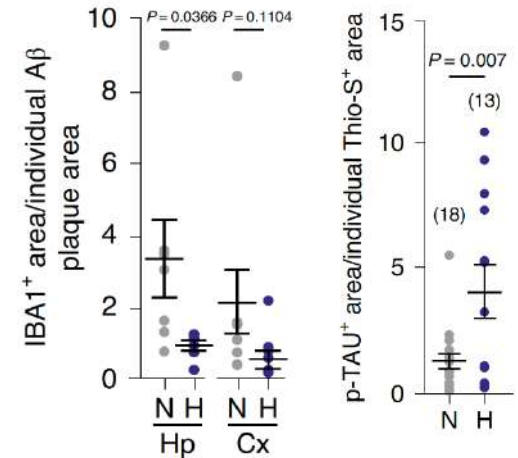
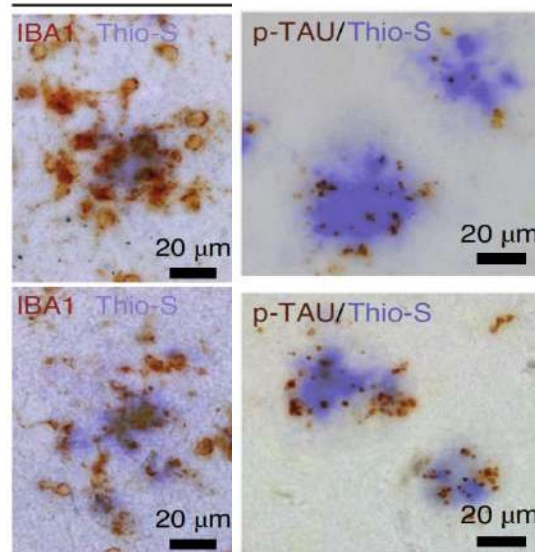


Normalized Enrichment Score (NES) 2.2571454
Nominal p-value 0.0
FDR q-value 0.0



Normoxia
21% O₂

Hypoxia
9% O₂ 21 d



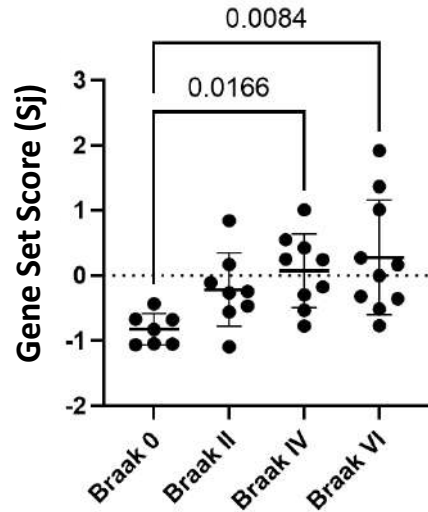
La hipoxia puede ser el factor que induce una baja respuesta microglial en el hipocampo humano con Alzheimer



LA MICROGLIA ADOPTA UN ESTADO NEUROTOXICO QUE CONTRIBUYE A LA NEURODEGENERACIÓN

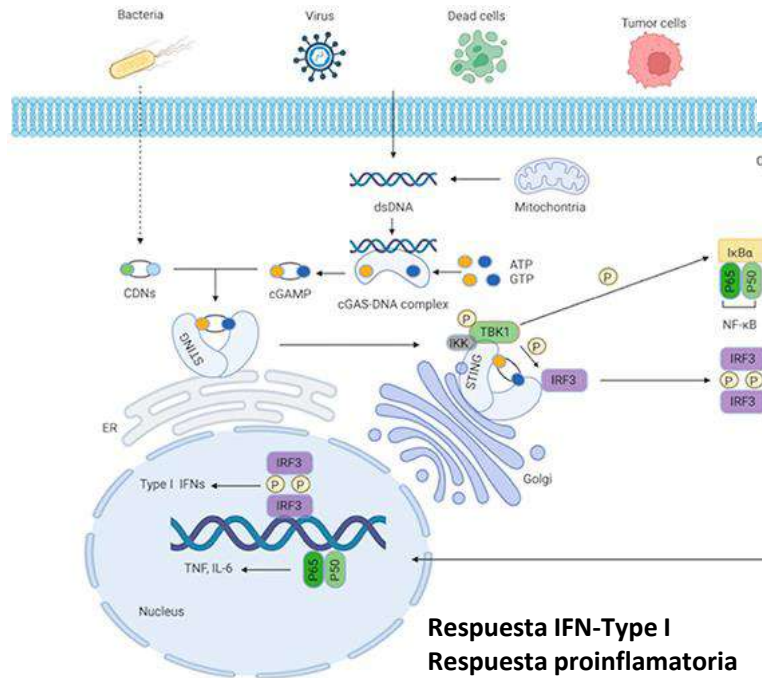
Firma molecular microglial IFN-Type I en el hipocampo de pacientes de Alzheimer

(Zbp1, Ifi16, Oas1, Irf7, Stat1, Ifitm3)



Kruskal-Wallis $p < 0,05$

La activación de la vía de señalización cGAS-STING contribuye al estado neurotóxico de la microglía



Respuesta IFN-Type I
Respuesta proinflamatoria
Senescencia celular

nature neuroscience

Explore content About the journal Publish with us

nature > nature neuroscience > articles > article

Article | Open Access | Published: 19 December 2022

Microglia ferroptosis is regulated by SEC24B and contributes to neurodegeneration

Sean K. Ryan, Matija Zelic, Yingnan Han, Erin Teagle, Luoman Chen, Mahdiar Sadeghi, Srinivas Shankara, Libu Guo, Cong Li, Fabrizio Pontarelli, Elizabeth H. Jensen, Ashley L. Comer, Dinesh Kumar, Mindy Zhang, Joseph Gao, Bailin Zhang, Jonathan D. Proto, Jacqueline Saleh, James C. Dodge, Virginia Savova, Deepak Rajcoo, Dmitry Oranov & Timothy R. Hammond

Nature Neuroscience 25, 12–26 (2022) | Cite this article

nature neuroscience

Explore content About the journal Publish with us

nature > nature neuroscience > articles > article

Article | Open Access | Published: 24 April 2023

Tau activation of microglial cGAS-IFN reduces MEF2C-mediated cognitive resilience

Joe C. Ustioch, Sadat Amin, Yiqi Huang, Li Fan, Eileen Ruth S. Torres, Gillian K. Carling, Benoyan Liu, Hugo McGurrah, Guillermo Coronado-Samano, Grant Kauwe, Sergey Alzaim Mousa, Man Ying Wang, Peary Ys, Ravi Kumar Nagiri, Iris Lo, Julia Holtzman, Carlo Corona, Allan Yarahmady, Michael T. Gill, Ravikiran M. Redu, Sue-Ann Mok, Shaoyang Song, Wenjie Luo, Mingrui Zhao, Li Gan

nature aging

Explore content About the journal Publish with us Subscribe

nature > nature aging > articles > article

Article | Published: 09 January 2023

Activation of innate immune cGAS-STING pathway contributes to Alzheimer's pathogenesis in 5xFAD mice

Xiaochun Xie, Guanglin Ma, Xiaohong Li, Jiebin Zhao, Zhen Zhao & Jianxing Zeng

nature

Explore content About the journal Publish with us

nature > articles > article

Article | Open Access | Published: 02 August 2023

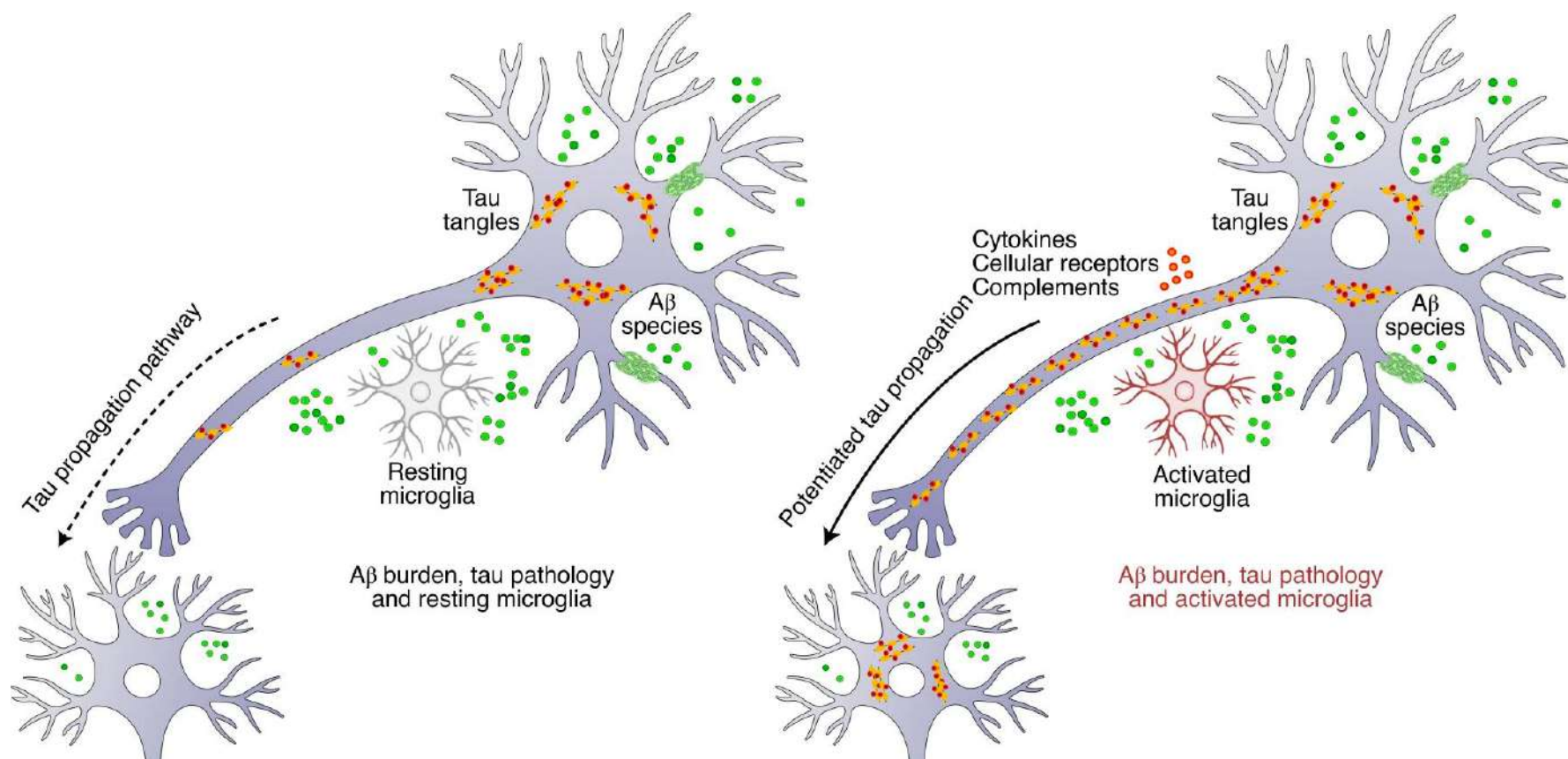
cGAS-STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration

Muhammet F. Oulet, Natasha Samson, Alexander Keller, Merisa Schwabenland, Chong Liu, Selene Dück, Vivak V. Theaker, Lucia Favre, Bastian Manost, Lora J. Kroese, Paul Krumpalant, Marco Prinz & Andreas Blausler

Nature 620, 374–380 (2023) | Cite this article

Estrategias dirigidas al bloqueo de la vía cGAS-STING son efectivas en frenar la patología Alzheimer en modelos preclínicos

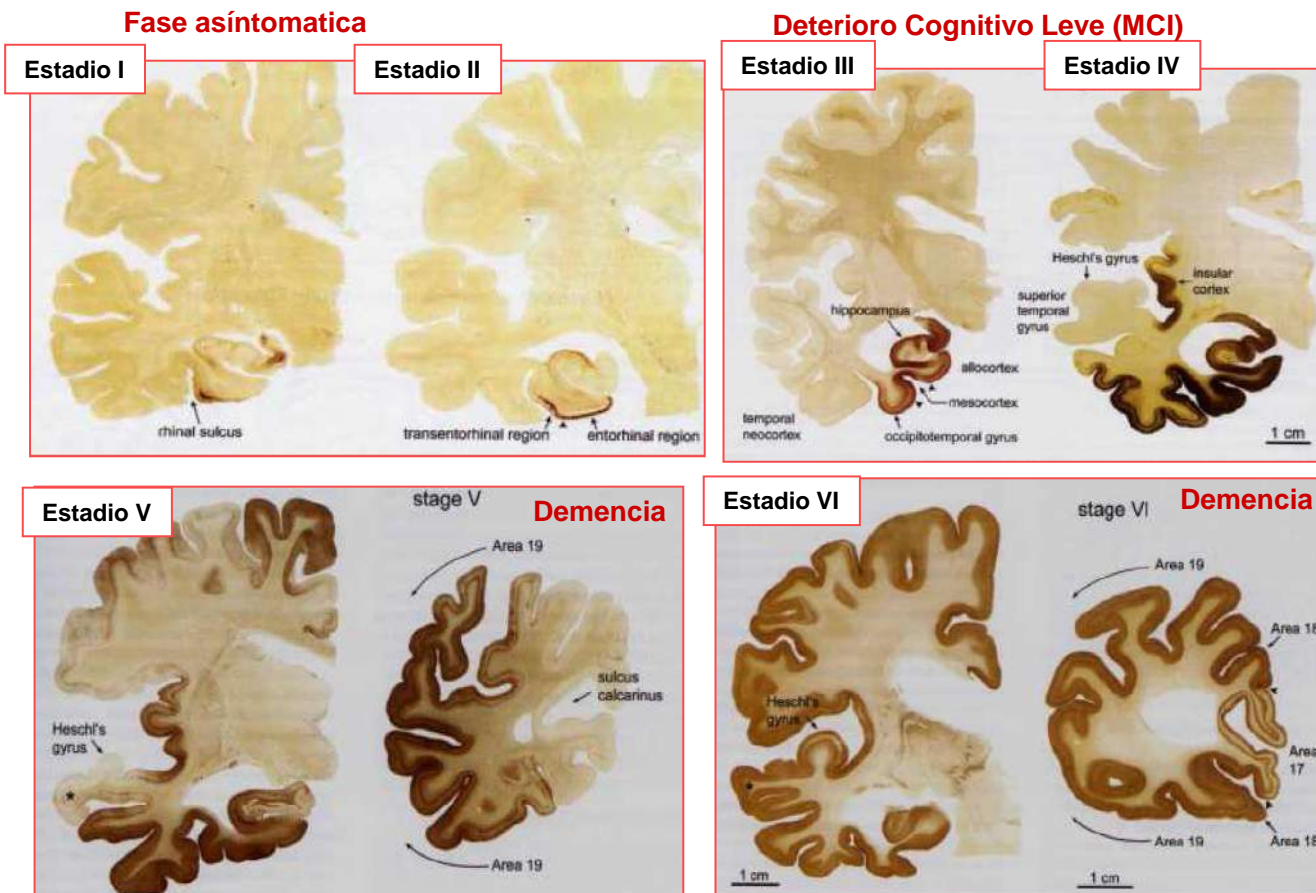
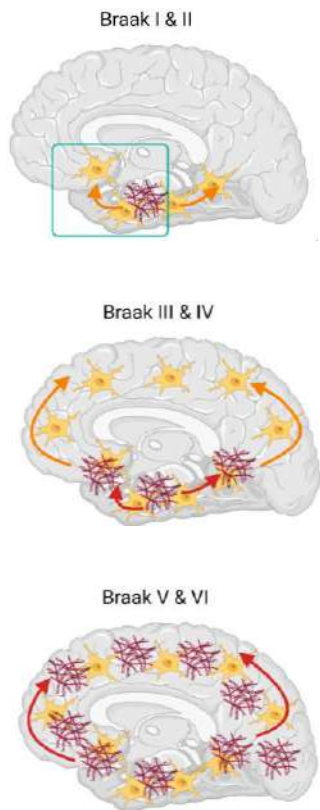
LA MICROGLÍA ACTIVADA PROPAGA TAU PATOLÓGICO EN EL CEREBRO



microglial activation ($[^{11}\text{C}]\text{PBR28}$)
 amyloid- β ($\text{A}\beta$) ($[^{18}\text{F}]\text{AZD4694}$)
 tau ($[^{18}\text{F}]\text{MK-6240}$)

LA PATOLOGÍA TAU SE PROPAGA SEGÚN UN PATRON DEFINIDO

Fase asintomática



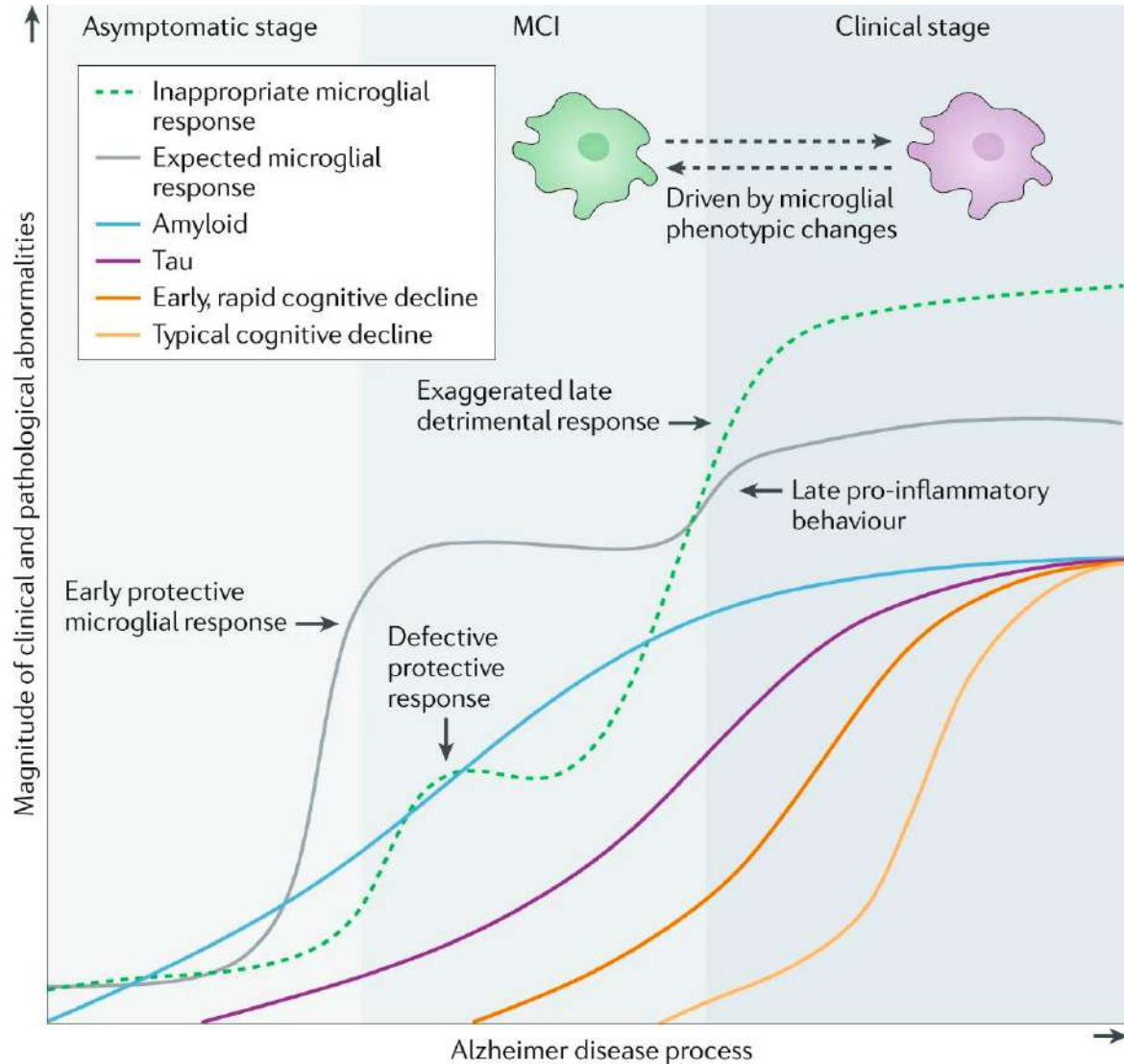
LA DISFUNCIÓN MICROGLIAL CONTRIBUYE AL ALZHEIMER

La microglía formaría las placas para protegernos de las especies tóxicas solubles

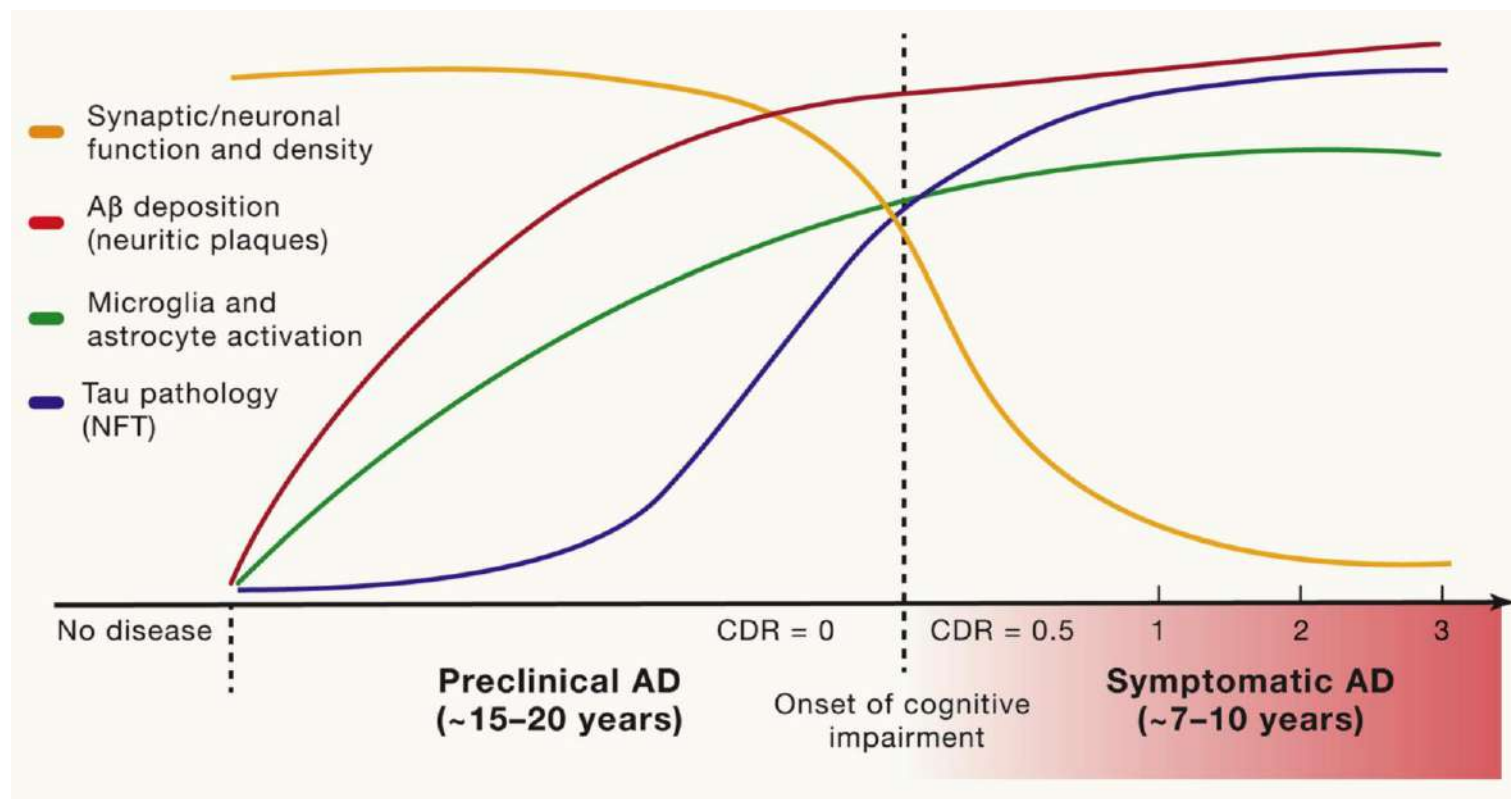
En las fases iniciales de la enfermedad la microglía tendría una función protectora

Los factores de riesgo, la hipoxia, daños vasculares, etc, provocarían disfunción microglial y se perdería su función protectora

En estadios más avanzados de la enfermedad, y debido a la situación crónica de la patología, la microglía se vuelve degenerativa y adquiriría un estado citotóxico pro-inflamatorio



EL AVANCE DE LA PATOLOGÍA TAU Y LA APARICIÓN DE LOS SÍNTOMAS SE PODRÍA MODULAR A TRAVÉS DE LA MICROGLÍA



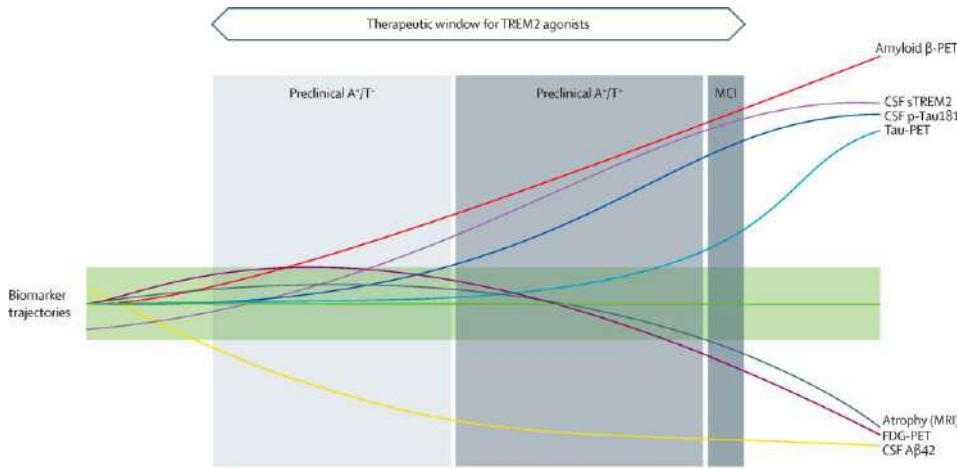
BLOQUEAR LA ACTIVACIÓN MICROGLIAL EN LA FASE DE INICIO DE LA PATOLOGÍA TAU PARA FRENAR EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS

EVALUACIÓN DE FÁRMACOS QUE ACTUEN SOBRE LA MICROGLÍA

ESTUDIOS PRECLÍNICOS EN MARCHA



El receptor microglial Trem2 como diana terapéutica para el Alzheimer



DNL-919	Antibody with Fc engineered to bind transferrin receptor (agonist)	Normalize microglial function	Alzheimer's disease	Denali	IND-enabling, clinical hold* https://www.denalitherapeutics.com/pipeline
VGL101	Antibody (agonist)	Promote microglia proliferation and migration to sites of brain injury or neuron death	ALSP, Alzheimer's disease, cALD	Vigil	Phase 1 https://www.vigilneuro.com/trem2
SM	Small molecule (agonist)		Alzheimer's disease	Vigil	IND enabling https://www.vigilneuro.com/trem2
AL002	Antibody (agonist)	Activate TREM2 in microglia	Alzheimer's disease	Alector	Phase 2 https://alector.com/pipeline/

A tetraivalent TREM2 agonistic antibody reduced amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease

PENG ZHAO, YUANZHONG XU, LILIN JIANG, XUEJUN PAN, LEIKUO XIN, LI HISASHI, ARASE, YINSUN ZHAO, WEI CAO, J. J. AND ZHONGJIAN AN

+4 authors | [Authors Info & Affiliations](#)

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE • 7 Sep 2022 • Vol 14, Issue 661 • DOI: 10.1126/scitranslmed.aba0095

nature neuroscience

Explore content | About the journal | Publish with us

nature > nature neuroscience > articles > article

Article | [Open access](#) | Published: 12 January 2023

A TREM2-activating antibody with a blood-brain barrier transport vehicle enhances microglial metabolism in Alzheimer's disease models

Bettina van Lengerich, Lihong Zhan, Dan Xia, Darren Chan, David Joy, Joshua I. Park, David Tatarakis, Meredith Calvert, Selina Hummel, Steve Lianoglou, Michelle E. Pizzo, Rachel Prorok, Elliot Thomsen, Laura M. Bartos, Philipp Beumers, Anja Capell, Sonnet S. Davis, Lis de Weerd, Jason C. Dugas, Joseph Duque, Timothy Ear, Kapil Gadkar, Tina Giese, Audrey Gill, ... Kathryn M. Monroe

[Nature Neuroscience](#) 26, 416–429 (2023) | [Cite this article](#)

Cell Stem Cell

Supports open access

is journal Journals Publish News & events About

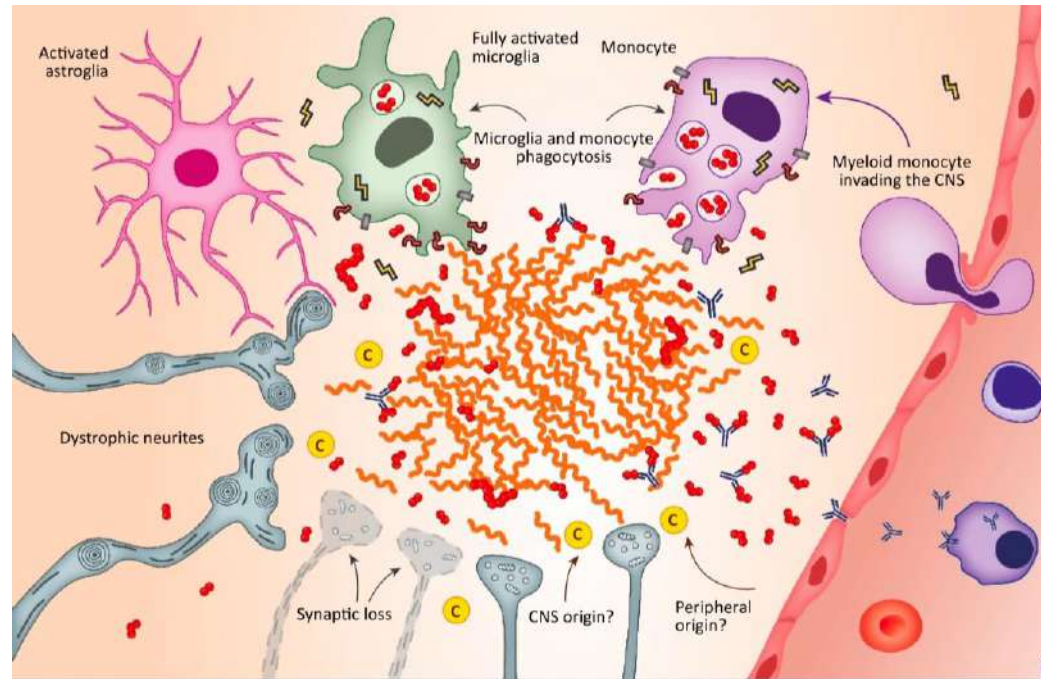
ARTICLE | VOLUME 30 | ISSUE 8 | P1043-1053.E6 | AUGUST 03, 2023

Download Full Issue

A cell therapy approach to restore microglial Trem2 function in a mouse model of Alzheimer's disease

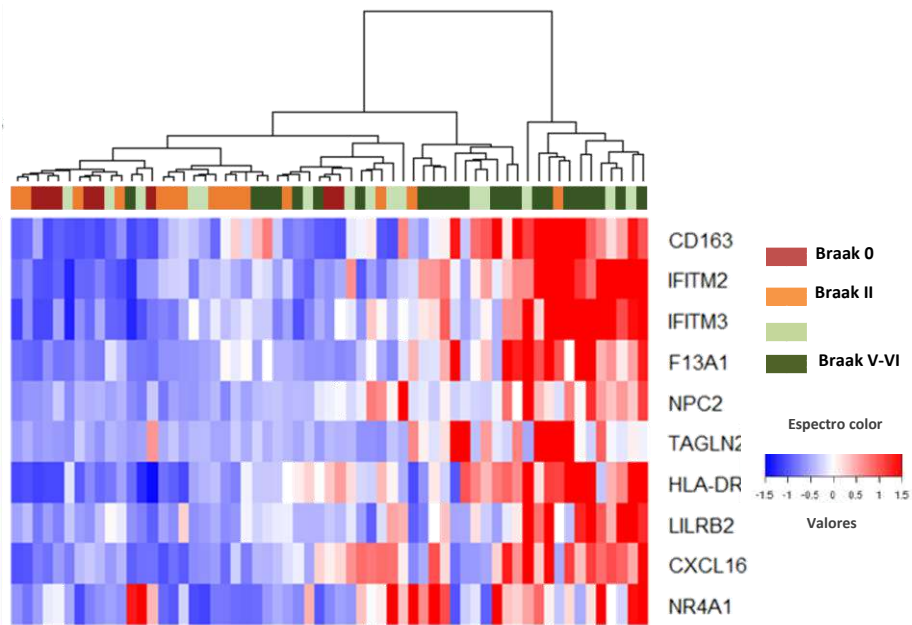
Yongjin Yoo • Gernot Neumayer • Yohei Shibuya • Marius Marc-Daniel Mader • Marius Wernig

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.07.006> | [Check for updates](#)



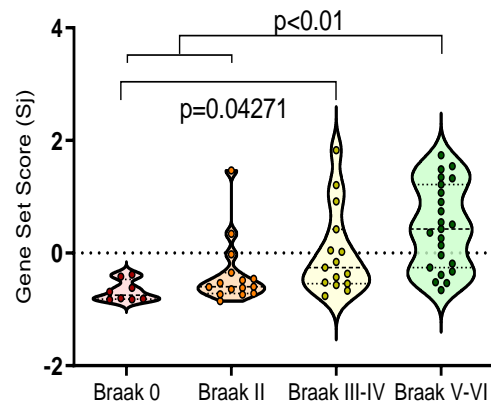
¿La vulnerabilidad microglial induce el reclutamiento de células mieloides periféricas hacia el parénquima cerebral?

¿Cuál es la contribución de las células infiltradas en la progresión de la enfermedad?



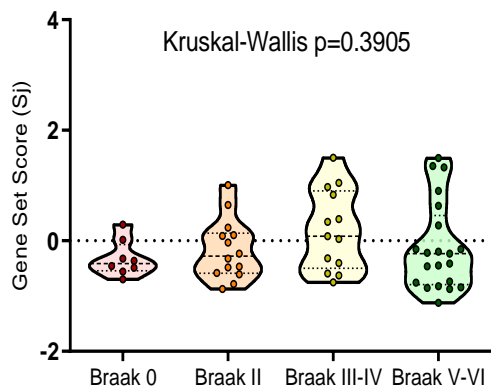
CD163 cluster

Kruskal-Wallis test $p=2.932e-005$



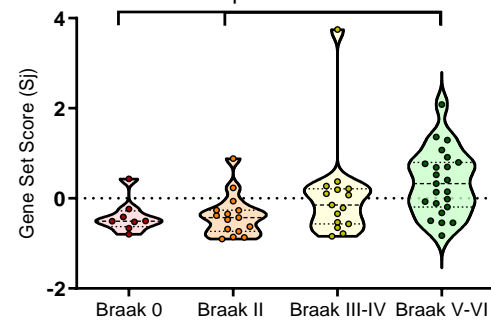
PVM (*MRC1*, *CD169*)

Kruskal-Wallis $p=0.3905$



Active microglia (*TREM2*, *AXL*, *CST7*, *SALL1*)

Kruskal-Wallis test $p=0.002672$
 $p<0.05$

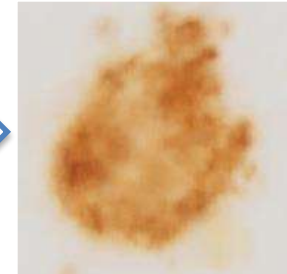
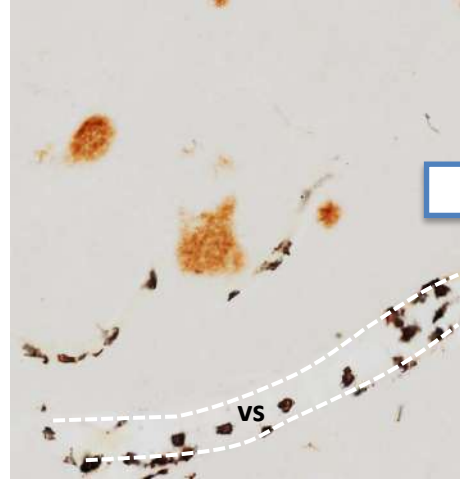
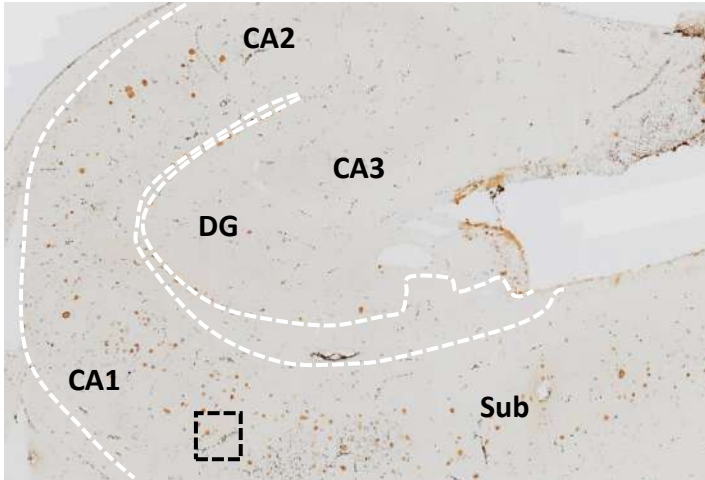


CÉLULAS PERIFÉRICAS ENTRAN AL CEREBRO E INVADEN LAS PLACAS EN FASES AVANZADAS

Braak II – Fase Preclínica

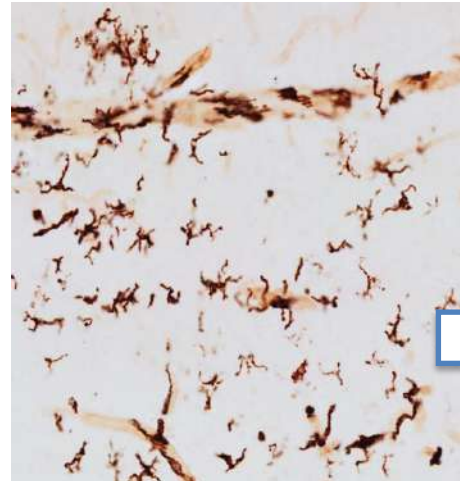
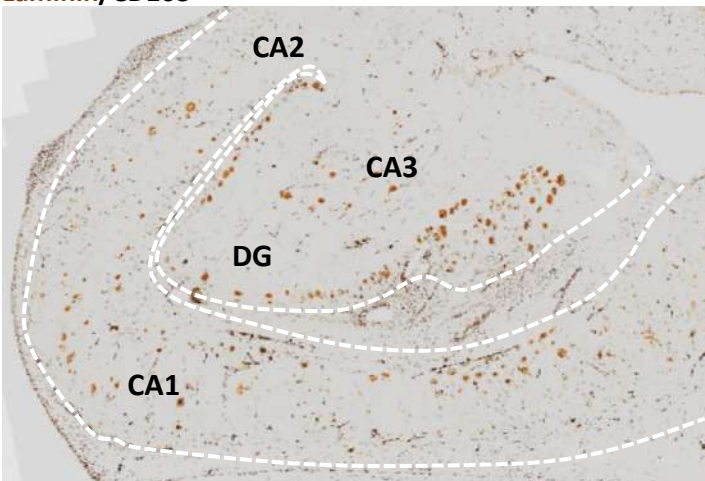
CD163-A β

Hippocampo

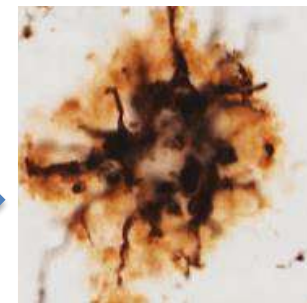


Braak V-VI – Fase Demencia

Laminin/CD163

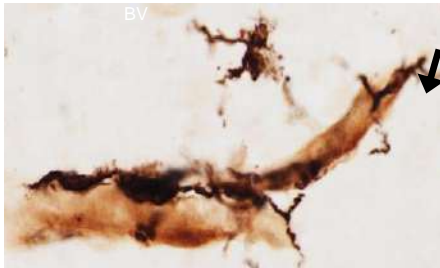
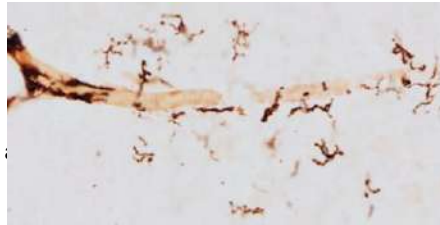
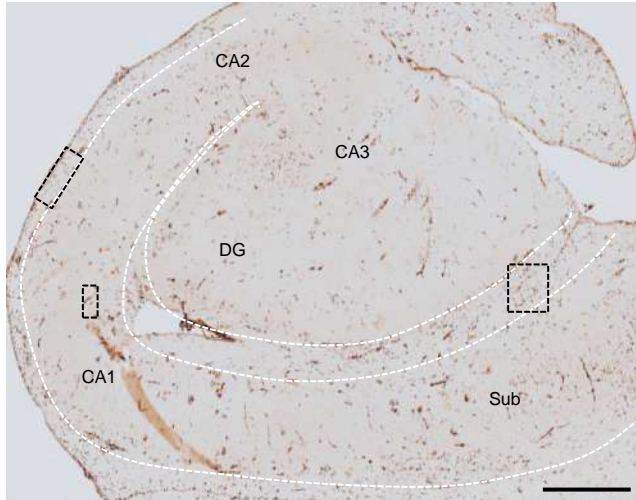


Células derivadas de
monocitos

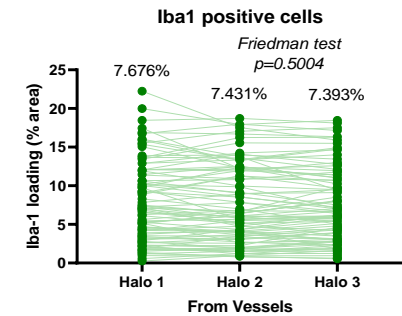
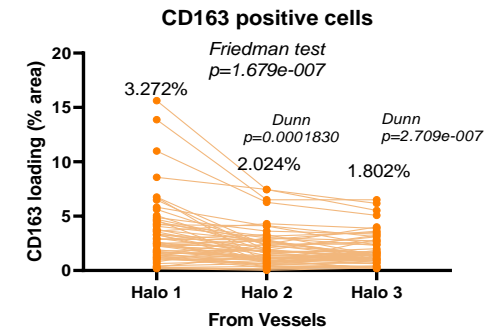
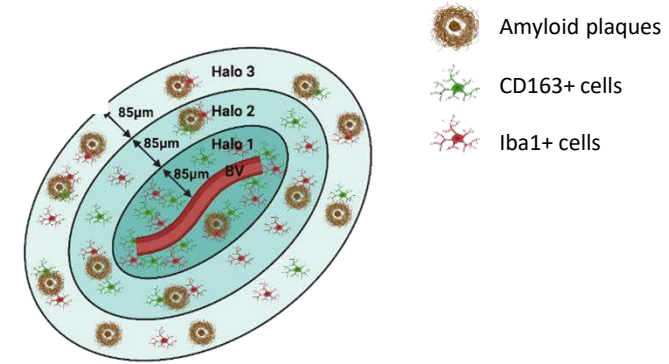
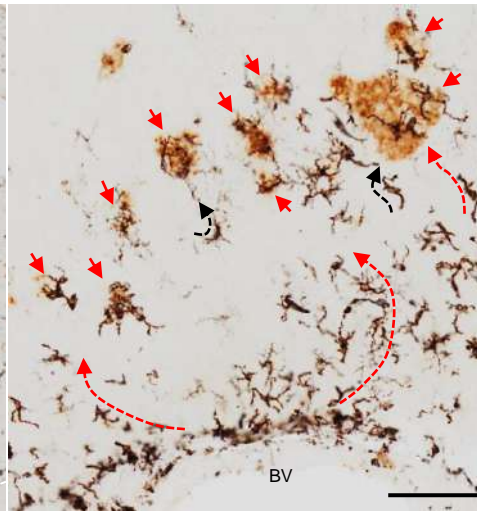
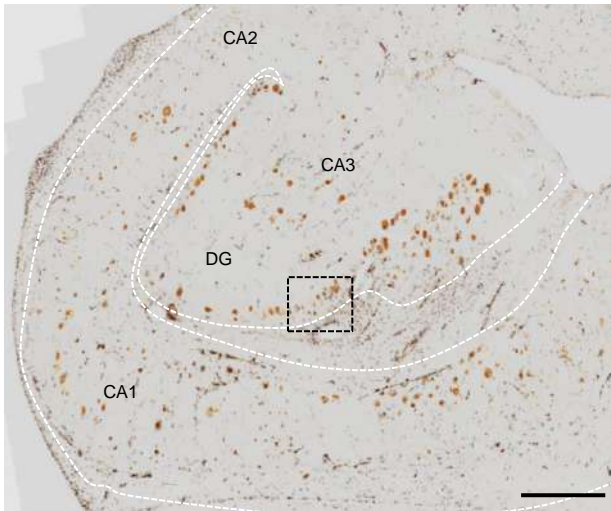


Las células infiltradas abundan cerca de los vasos sanguíneos

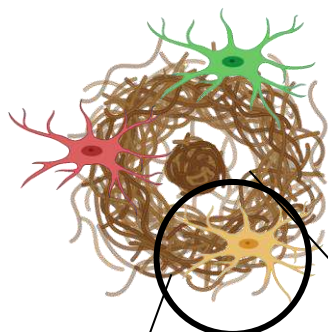
CD163-laminin



CD163-A β



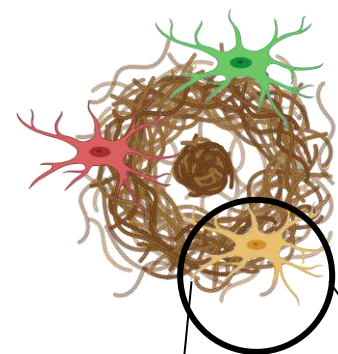
DIFERENTES POBLACIONES MIELOIDES RODEAN LAS PLACAS



Cluster 1: Iba1+/CD163-

Cluster 2: Iba1-/CD163+

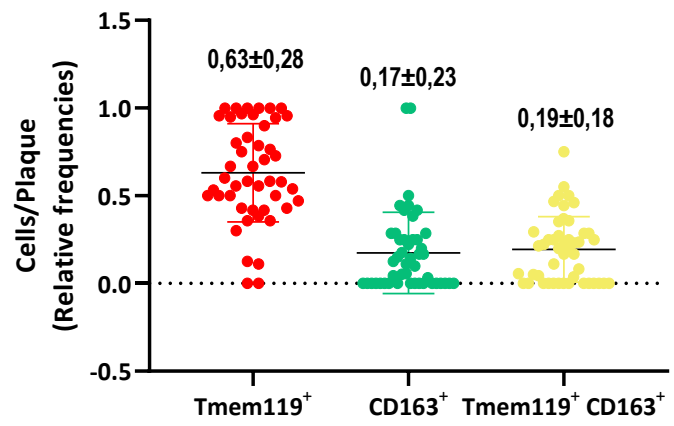
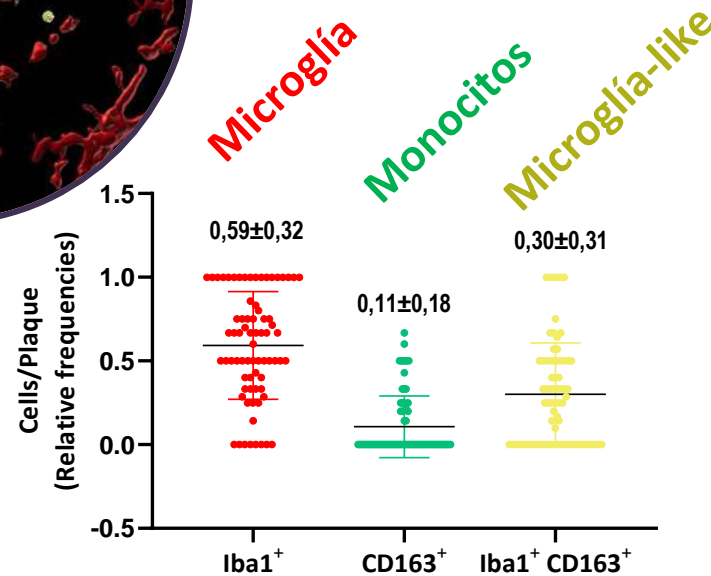
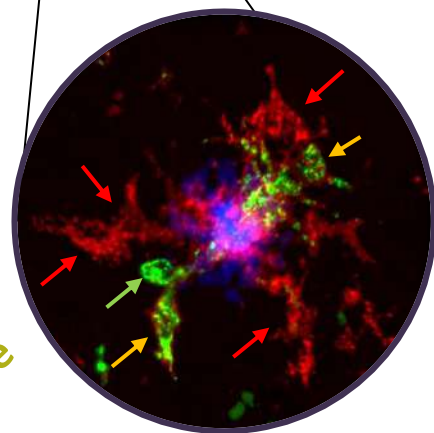
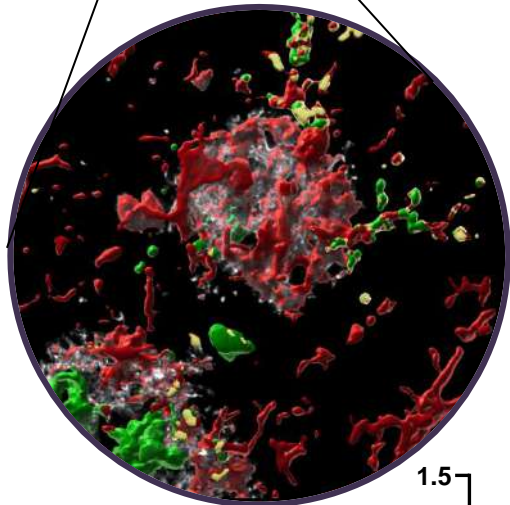
Cluster 3: Iba1+/CD163+



Cluster 1: Tmem119+/CD163-

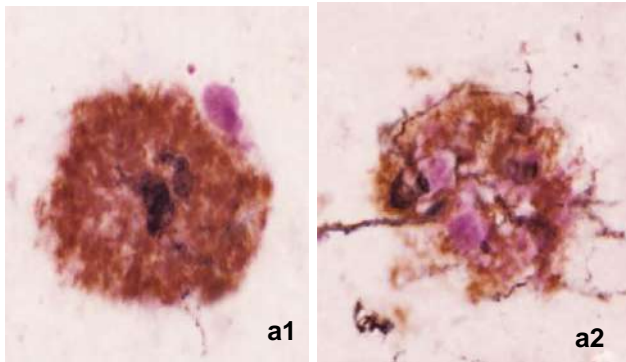
Cluster 2: Tmem119-/CD163+

Cluster 3: Tmem119+/CD163+

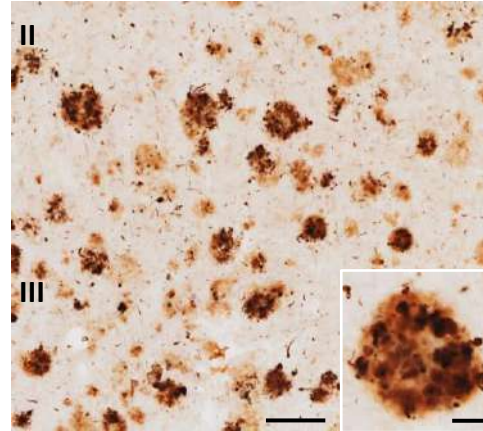


Las células derivadas de monocitos infiltradas correlacionan con la gravedad de la enfermedad

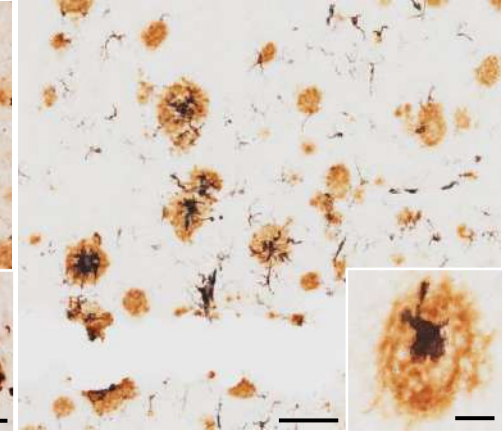
CD163/APP/Abeta



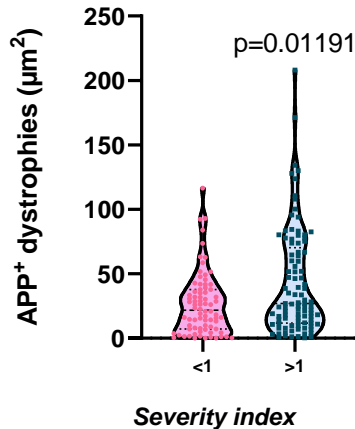
APP/Abeta



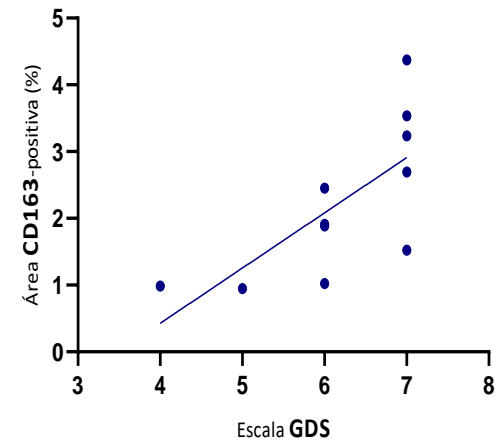
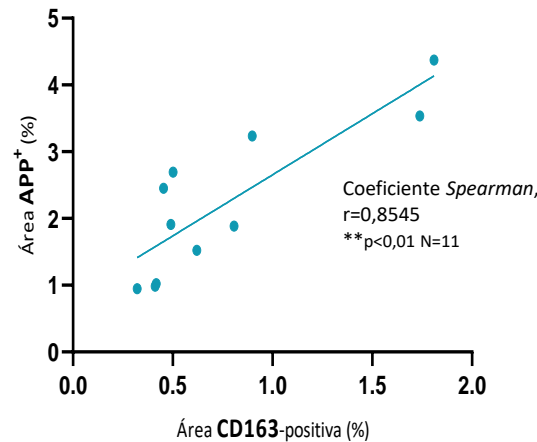
CD163/Abeta



CD163 positive Abeta plaques



(CD163⁺ area/individual A⁺ plaque area)*10



La presencia de estas células puede servir como biomarcador de pronóstico
Abre la puerta al diseño de terapias dirigidas a estas células periféricas

La investigación es la única vía posible para vencer al Alzheimer

- ✓ Invertir en investigación



- ✓ Desarrollar nuevas ideas y abordajes terapéuticos más novedosos
- ✓ Conseguir que los avances de la investigación se trasladen a la clínica
- ✓ Diagnóstico precoz y terapias prevención

PROMOVER HABITOS SALUDABLES PARA NUESTRA SALUD CEREBRAL

ejercicio físico, actividad mental, dieta saludable, dormir bien y tener contactos sociales, familiares y afectivos



UN GRITO POR EL ALZHEIMER



**integrando la
Innovación**



2023 Alzheimer's Drug Development Pipeline

Target Class

- Amyloid
- Epigenetic
- Inflammation/Immunity
- Metabolism/Bioenergetics
- Neurogenesis
- Neurotransmitter Receptors
- Other
- Oxidative Stress
- Proteostasis/Proteinopathies
- Synaptic Plasticity/Neuroprotection
- Tau
- Vasculature

Subject Characteristics

- ▲ Healthy Volunteers
- ▼ Preclinical
- Prodromal / Prodromal-Mild
- Mild-Moderate Dementia
- ◆ Severe Dementia

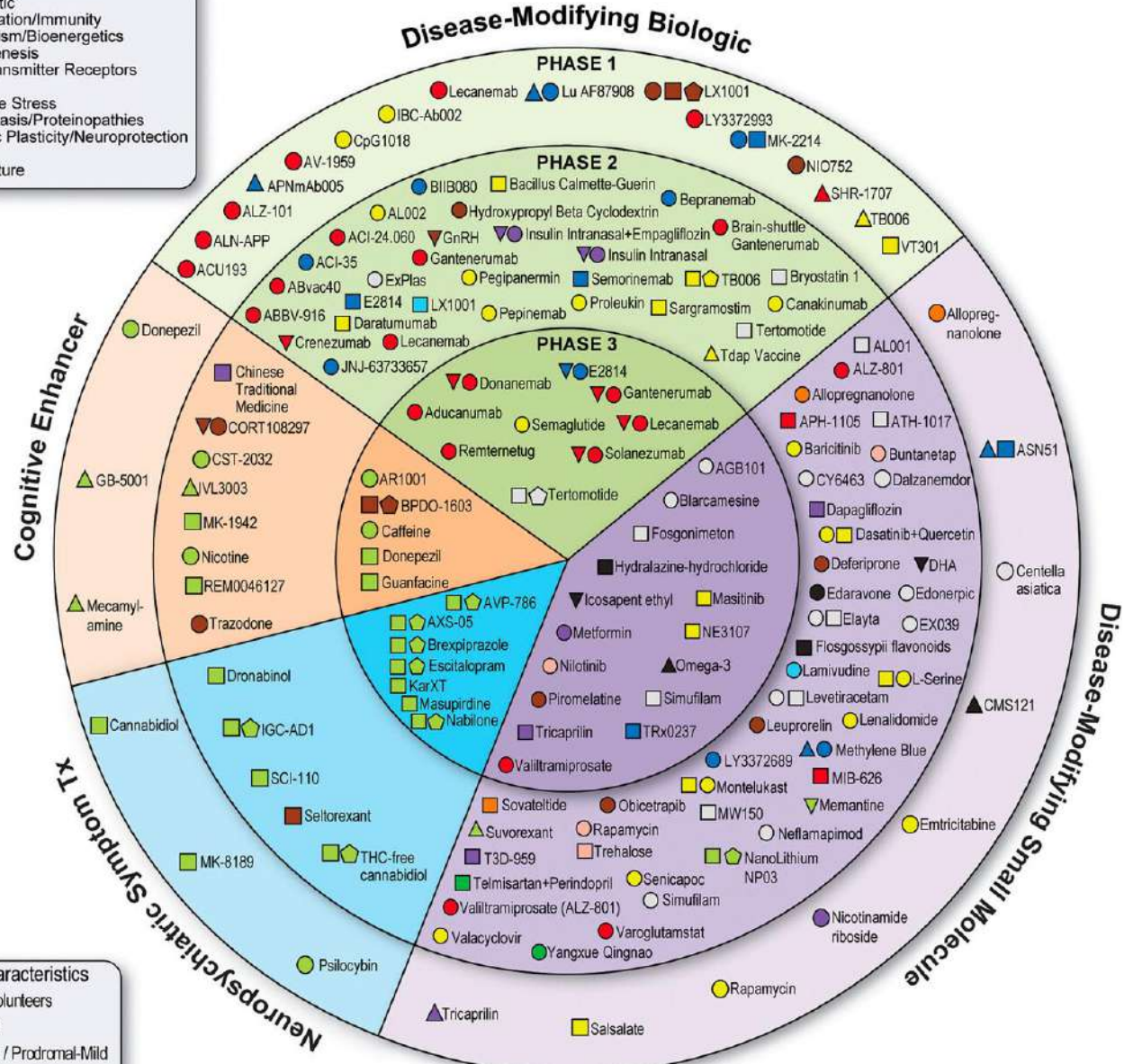


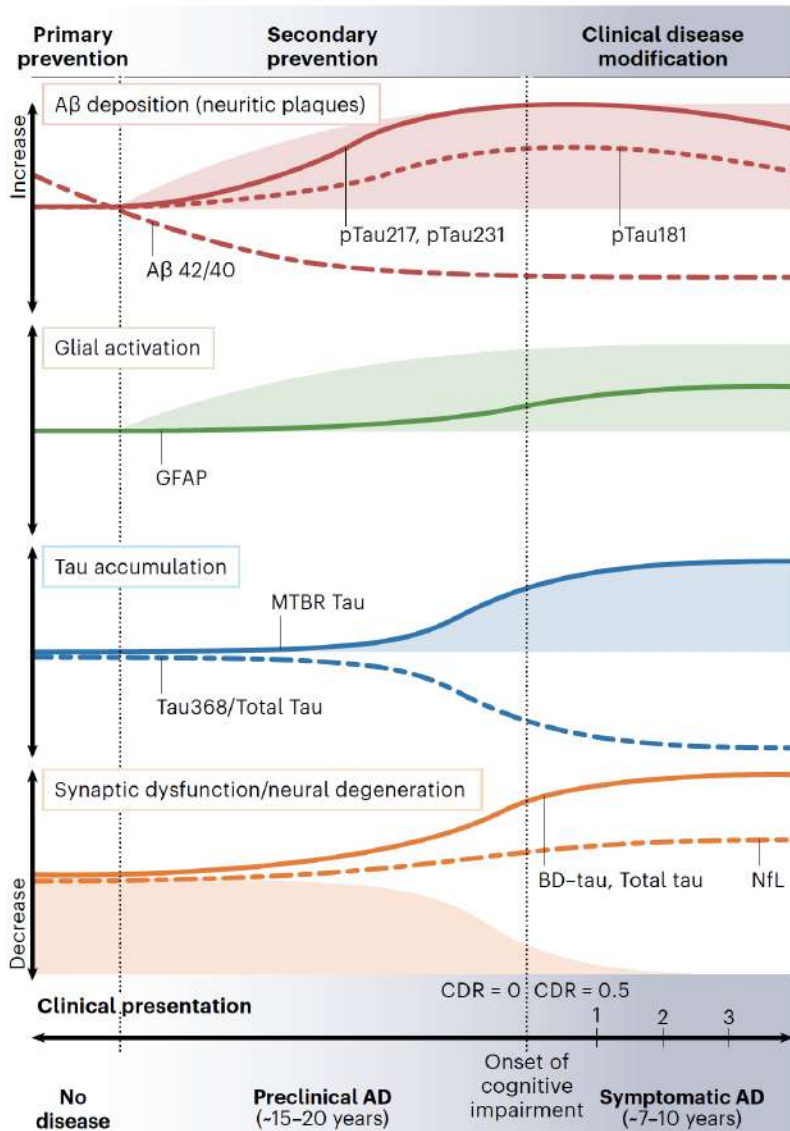
Table 5 Ongoing phase 3 trials for therapies other than anti-amyloid/tau treatment

From: [Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease: a 2020–2023 update](#)

Agent	Mechanism of action	Target type and therapeutic purpose	ClinicalTrials.gov identifier	Status
ATH-1017 (fosgonimeton)	Enhance the activity of hepatocyte growth factor and its receptor	Neuroprotective; disease-modifying therapy	NCT04488419	Recruiting
AR1001	Inhibit phosphodiesterase 5 protein	Cognitive enhancer	NCT05531526	Recruiting
BPDO-1603	Undisclosed	Cognitive enhancer	NCT04229927	Unknown
Buntanetap	Suppress the translation of the mRNAs of neurotoxic aggregating proteins	Neuroprotective	NCT05686044 (Phase 2/3)	Not yet recruiting
Caffeine	Antagonist of adenosine receptors	Cognitive enhancer	NCT04570085	Recruiting
Hydralazine hydrochloride	(1) Activate the Nrf2 pathway, (2) rejuvenate mitochondria, (3) activate autophagy	Neuroprotective	NCT04842552	Recruiting
KarXT (xanomeline-tropium)	Muscarinic receptor agonist	Cognitive enhancer	NCT05511363	Recruiting
Masitinib	Tyrosine kinase inhibitor	Anti-inflammatory	NCT05564169	Recruiting
Masipirdine	Selective 5-HT6 receptor antagonist	Neuropsychiatric symptom (agitation)	NCT05397639	Recruiting
Metformin	Antidiabetic	Cognitive enhancer	NCT04098666 (Phase 2/3)	Recruiting
Nabilone	Partial agonist of cannabinoid receptor 1 & 2	Neuropsychiatric symptom (agitation)	NCT04516057	Recruiting
NE3107	Blood-brain permeable anti-inflammatory insulin sensitizer that binds ERK	Anti-inflammatory	NCT04669028	Active, not recruiting
Nilotinib	Tyrosine kinase inhibitor	Neuroprotection	NCT05143528	Not yet recruiting
Piromelatine	Melatonin MT1/2 and serotonin 5-HT _{1A} receptor agonist	Cognitive enhancer	NCT05267535 (Phase 2/3)	Recruiting
Semaglutide	Synthetic, long-acting analog of glucagon-like peptide-1	Neuroprotection	NCT04777396	Active, not recruiting
			NCT04777409	Active, not recruiting
Tricaprilin	Semisynthetic medium-chain triglyceride; alternative energy substrate for the brain	Cognitive enhancer	NCT04187547	Enrolling by invitation

ERK Extracellular signal-regulated kinase

a Cerebrospinal fluid



b Plasma

