



Grado en Psicología

Trabajo Fin de Grado

Curso 2014/2015

Convocatoria Junio

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Título:** Principales hipótesis neurodegenerativas de la Enfermedad de Alzheimer

**Autor/a:** María Moya Rico

**Tutor/a:** Raquel Costa Ferrer

Elche a 5 de Junio de 2015

## Índice

1. Resumen .....	3
1. Introducción .....	4
2. Procedimiento .....	7
3. Resultados .....	8
4. Conclusiones.....	17
5. Bibliografía .....	19
Tabla 1 .....	9
Tabla 2 .....	11
Tabla 3 .....	14
Ilustración 1 .....	5
Gráfico 1 .....	6
Figura 1 .....	8
Figura 2 .....	13
Figura 3 .....	15
Figura 4 .....	16

## 1. Resumen

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia en ancianos, representando el 60-70% de todos los casos de esta patología (Fratiglioni y Strauss, 2007). A día de hoy, la etiología resulta desconocida y los tratamientos ineficaces. Dado el aumento de esperanza de vida en la sociedad actual y la relevancia que EA posee en personas de edad avanzada, se precisa conocer de manera exhaustiva la causa que lleva a su desarrollo. Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica con el objetivo de conocer el papel que han ocupado las dos principales hipótesis neurodegenerativas de la EA en los últimos cinco años. Los resultados señalan que es la malformación del péptido beta amiloide el principal desencadenante del proceso de desarrollo de EA, aunque en los últimos años hay más investigación acerca de la anomalía de la proteína TAU. En conclusión, se encuentra necesario continuar con las investigaciones debido a que todavía no se ha clarificado el proceso que provoca el inicio y desarrollo de la EA.

Palabras clave: Alzheimer, beta-amiloide, proteína TAU



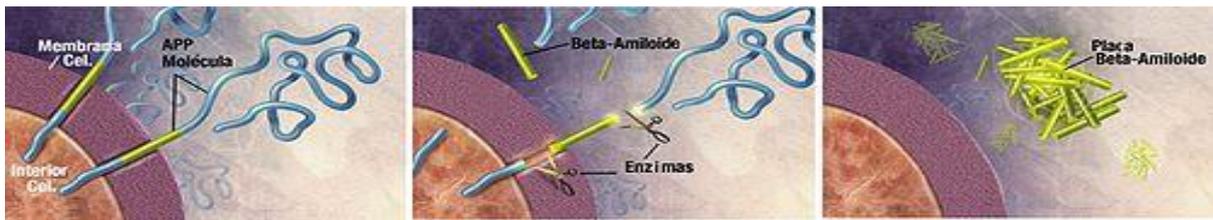
## 1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso neurodegenerativo del sistema nervioso central caracterizado por una muerte progresiva neuronal que afecta principalmente a regiones corticales del cerebro y parte del sistema límbico (Selkoe, 1991). Es el tipo de demencia más frecuente, según estadísticas de EEUU, puede afectar entre un 5 a 10% de las personas mayores de 65 años (Purves et al., 2001). Esta enfermedad se caracteriza, desde el punto de vista clínico por una serie de alteraciones cognitivas, entre ellas trastornos del lenguaje, de la percepción, orientación y la memoria (McKhann et al., 1984). El déficit en la memoria episódica se presenta frecuentemente, a menudo sin deterioro de la memoria semántica. Esta dificultad para la adquisición de conocimientos episódicos se ha atribuido a desconexión del hipocampo y los sistemas de procesamiento sensorial (Aguado-Aguilar, 2001).

Fue descrita en 1901 por Alois Alzheimer cuando identificó el primer caso en una mujer de cincuenta años de edad que presentaba alteraciones de la memoria y llamativos cambios de conducta. Actualmente se han caracterizado los hallazgos patológicos, descritos en estudios postmortem de pacientes, destacando la acumulación del péptido A $\beta$ 42 en forma de placas seniles, los ovillos neurofibrilares y la pérdida neuronal selectiva en el cerebro (Goedert y Spillantini, 2006).

Actualmente se conoce que existen dos características neuropatológicas fundamentales en la EA, las placas seniles o amiloides (SP) y los ovillos neurofibrilares (NFT) (Arriagada et al., 1992). SP son depósitos extraneuronales conformados por la acumulación del péptido A $\beta$ 42, y NFT, depósitos intraneuronales de proteína TAU, la cual estabiliza los microtúbulos axonales (Selkoe, 1991). Complementariamente, la disfunción sináptica es otro factor que afecta a la función del hipocampo, antes de los procesos de muerte celular. Además, el péptido A $\beta$ 42 afecta considerablemente la actividad colinérgica (Maki et al., 2002) así como a la glutamatérgica del hipocampo (Gasparini y Dityatev, 2008). Aunque la causa que lleva al corte anómalo aun es desconocida, se sabe que el péptido A $\beta$ 42 se origina por la acción anómala de las secretasas beta y gamma en la proteína precursora del amiloide (APP). Los péptidos alcanzan el espacio extracelular donde se apelmazan y pliegan formando agregados tóxicos e insolubles y finalmente SP, la primera de las dos lesiones distintivas de EA (véase Ilustración 1).

Ilustración 1: Corte anómalo del péptido beta-amiloide y formación de placas seniles.



Fuente: Garrondo (2008). ADEAR: "Alzheimer's Disease Education and Referral Center, a service of the National Institute on Aging."

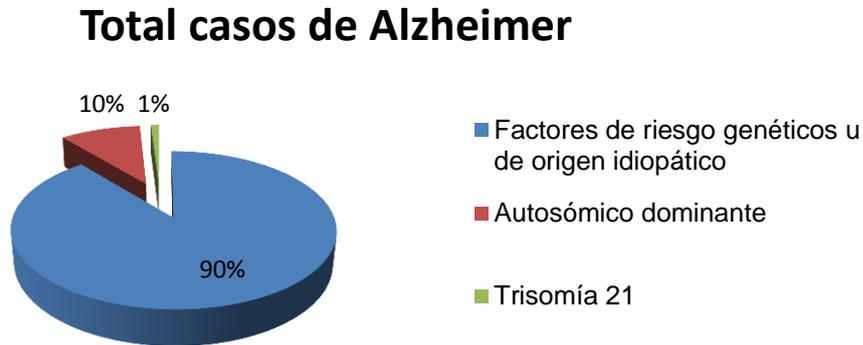
En esta línea, parece que la producción masiva del péptido A $\beta$ 42 es la causante principal de la neurotoxicidad en EA y desencadenadora de la segunda lesión patológica, NFT. Por un lado, la asociación del péptido A $\beta$ 42 con canales iónicos específicos de membrana celular propicia su apertura y bloqueo, causando una entrada masiva de iones de Ca<sup>+</sup>, provocando la interrupción de la sinapsis y, en última instancia, la muerte celular. Por otro lado, este aumento en los niveles de Ca<sup>+</sup> conduce a una hiperactivación en las quinasas e hiperfosforilación de la proteína TAU, la cual provoca el apelmazamiento de ésta e impide que realice su función de estabilizar los microtúbulos celulares. La pérdida de integridad citoesquelética produce daños complementarios intraneuronal. Hay indicios de que la modificación de la proteína TAU está directamente relacionada con el grado de demencia.

En resumen, es posible que el proceso de desarrollo de EA tenga como base biológica la entrada masiva de Ca<sup>+</sup> en la célula, fruto de la acumulación del péptido A $\beta$ 42, que provoca la pérdida de estructura microtubular de la neurona. A su vez, la formación de SP y NFT conduce a una pérdida de control neuronal sobre procesos metabólicos produciéndose necrosis o apoptosis neuronal.

En la actualidad se conoce que esta patología no hace distinción de clase socioeconómica, raza, grupo étnico ni sexo. Sin embargo, se pueden diferenciar y clasificar tres grupos de pacientes con Alzheimer en función de la vulnerabilidad genética y la edad de aparición (véase Gráfico 1). El grupo más numeroso (90-95%) lo forman pacientes que desarrollan la enfermedad a partir de los sesenta y cinco años, con mayor incidencia alrededor de los setenta debido a factores de origen idiopático. Entre un 5-10% está formado por personas que han heredado alguna mutación genética dominante (APP, preselinina 1 y preselinina 2) y ello hace que aumente la producción de APP, la enfermedad presenta un inicio precoz, alrededor de los cincuenta o sesenta años y un deterioro rápido. Menos de un 1% lo componen pacientes con Síndrome de Down que desarrollan la enfermedad hacia los 40 años, debido a que poseen una copia extra del cromosoma 21, el

cual contiene el gen que codifica APP, aumentando la producción y acumulación tóxica de A $\beta$ 42.

Gráfico 1: Clasificación grupos de pacientes de Alzheimer.



El objetivo del presente trabajo es analizar las principales hipótesis explicativas con base neurodegenerativas de la enfermedad del Alzheimer: la teoría del péptido beta amiloide, causante de las placas tóxicas y la teoría de la proteína Tau, cuya hiperfosforilación desestabiliza la estructura citoesquelética de la célula, llevando a la muerte neuronal.

Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica de estudios acerca de la:

1. Frecuencia de aparición de cada una de las hipótesis mencionadas.
2. Importancia que han cobrado dichas teorías en los últimos cinco años.
3. Revistas científicas que más investigan sobre la enfermedad del Alzheimer.

## 2. Procedimiento

Para llevar a cabo el objetivo del presente trabajo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Google académico, Science Direct y Pubmed, cruzándose las palabras clave hipótesis, beta amiloide, Alzheimer y proteína TAU. En el proceso de búsqueda se han utilizado los siguientes criterios:

**Criterios de inclusión:** las publicaciones utilizadas serán únicamente artículos publicados en revistas, escritos en castellano o inglés, publicados en los últimos cinco años (2010-2015), sobre la enfermedad de Alzheimer (EA) que incluyan una explicación psicobiológica de las hipótesis sobre EA, nombrando la hipótesis de la proteína beta-amiloidea o la proteína TAU.

**Criterios de exclusión:** no serán válidos artículos de investigación en animales, aquellos publicados en otros idiomas (salvo castellano o inglés), capítulos de libro, ponencia en congresos, doctorados, tesis o los anteriores a 2010.

Se han realizado dos búsquedas independientes, correspondientes a las dos hipótesis que se tratan en el presente trabajo.

Por un lado, se han introducido las palabras "hypothesis", "beta amyloid" y "alzheimer" en las diferentes bases de datos. En Science Direct se han establecido los criterios de antigüedad de la publicación y tipo de la misma, obteniendo un total de 8632 resultados. Posteriormente, se han señalado como tópicos "Alzheimer" y "AB peptide", disminuyendo el número de publicaciones a 402 y 52 resultados respectivamente. En Google Académico se han fijado como criterios en la búsqueda de publicaciones la antigüedad y el idioma de éstas, consiguiendo un total de 17800 resultados. Por último, tras introducir en Pubmed los criterios de antigüedad, idioma y tipo de publicación, y excluir los hallazgos en animales, se han obtenido un total de 187 publicaciones.

Por otro lado, se han introducido las palabras "hypothesis", "protein tau" y "alzheimer". Estableciendo los mismos criterios que en la búsqueda realizada anteriormente, se han obtenido en Science Direct 3905 resultados, quedando finalmente en 237 y 71 tras establecer como tópico "Alzheimer" y "Alzheimer disease" respectivamente. En Google Académico se han encontrado 18300 publicaciones y en Pubmed se han detectado 66 artículos.

Tras la revisión de la búsqueda, se han filtrado las publicaciones según los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Finalmente, se ha quedado un total de 14 artículos para la realización del presente trabajo.

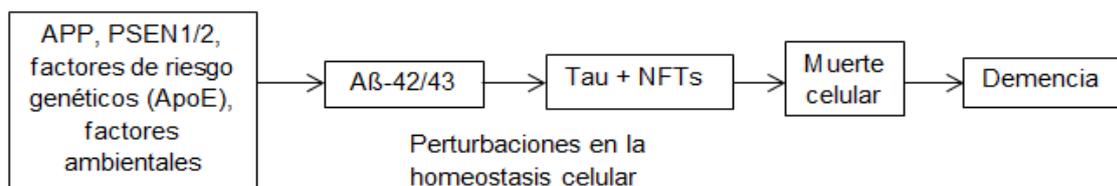
### 3. Resultados

En los últimos 10 años, el origen de la enfermedad del Alzheimer (EA) ha cobrado tal importancia que las publicaciones durante un año han llegado a duplicar las realizadas en lustros anteriores. Entre las revistas más proclives a publicar sobre las dos patologías más estudiadas se encuentran *Neurobiology of Aging*, *Brain Research*, *Neuroscience*, *Neurobiology of Disease* y *Neuroscience Letters* entre otras. Actualmente, existe una controversia acerca de la importancia que presentan las dos lesiones clave en EA. Por ello, en este apartado se expondrán los principales resultados sobre el estado actual de la cuestión. En primera instancia, se analizarán los resultados relativos al procesamiento anómalo de la beta-amiloide, a continuación los hallazgos sobre la hipótesis de la proteína TAU y finalmente, se mostrarán los resultados que combinan o interpretan ambas teorías.

Como señaló Amstrong (2011), desde la primera descripción de la demencia presenil por Alzheimer en 1907, las placas seniles (SP) y los ovillos neurofibrilares (NFT) han sido considerados el criterio clínico de diagnóstico de EA (Khachaturian, 1985; Newell, Hyman, Growdon, y Hedley-Whyte, 1989). Aunque en la actualidad ha quedado clara la existencia de ambas lesiones en esta demencia, existe un debate acerca del origen y desarrollo de EA: ¿son las placas seniles las principales causantes de la neurodegeneración?, ¿Es la causa de la formación de ovillos? ¿Los procesos de formación de SP y NFT son independientes?

El modelo más importante de la patología molecular de la EA descrito en los últimos 18 años «Hipótesis de la cascada amiloidea» (ACH) fue formulado por Hardy y Higgins (1992) a partir del descubrimiento de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) como el constituyente molecular más importante de las SP (Glenner & Wong, 1984). La formulación original de la ACH defiende que la presencia de  $A\beta$  en SP sería la causante de la muerte celular y la demencia (para esquema de resultados, ver Tabla 1). Esencialmente, la ACH propone que la deposición de  $A\beta$  es el evento patológico inicial en la enfermedad, conduciendo a la formación de NFT, la muerte celular y, en última instancia, a la demencia (véase Figura 1).

Figura 1. Hipótesis original de la cascada amiloidea (ACH).



Fuente: Traducido de Hardy, J. y Higgins, G. (1992) "Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis," *Science*, 256, 184–185.

Tabla 1. Resumen de resultados de la hipótesis amiloidea.

Autor/es	Año	Idea principal	Revisión/ investigación
<b>Gouras et al.</b>	2010	A $\beta$ $\rightarrow$ SP y patología sináptica.	Revisión
<b>González-Marrero et al.</b>	2014	Incorrecto aclaramiento de A $\beta$ $\rightarrow$ SP y NFT $\rightarrow$ EA.	Revisión
<b>Esparza et al.</b>	2013	Vinculación niveles de oligómeros A $\beta$ con SP.	Investigación
<b>Crespo-Biolet.al</b>	2012	A $\beta$ $\rightarrow$ una de las principales causas tóxicas de EA.	Revisión

En la línea de la ACH y de la importancia central del procesamiento anómalo de A $\beta$  para el origen de la demencia, se encuentra la revisión llevada a cabo por Gouras, Tampelline, Takahashi, y Capetillo-Zarate (2010), donde quedó patente la evidencia emergente que une la acumulación intraneuronal de A $\beta$  en el desarrollo de la patología sináptica y placas en EA. Destacaron la existencia de nuevas pruebas y datos que confirman el comienzo de EA por la disminución de los niveles de A $\beta$ 42 en el líquido cefalorraquídeo (CSF) y su acumulación intraneuronal. Estos resultados han sido corroborados en una reciente investigación de González-Marrero, Castañeyra-Ruiz, González-Toledo y Carmona-Calero (2014) sobre la implicación del transporte de A $\beta$  a través de barreras cerebrales en EA destacando el papel del péptido amiloide intraneuronal. De este modo, como ya mostraron LaFerla, Green y Oddo (2007), A $\beta$  contribuiría a la patología de la EA, facilitando la hiperfosforilación de tau, impidiendo la correcta función de la mitocondria y el proteosoma y desencadenando dishomeostasis del calcio y pérdida de las sinapsis nerviosas. Más específicamente, Gonzalez- Marrero et al. (2014) concluyeron que la causa de la mayoría de los casos esporádicos de la EA (de aparición tardía), podían ser debidos al incorrecto aclaramiento de A $\beta$  del cerebro, ya sea por la barrera hemato-encefálica (BHE) como por la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo (BSLCR). Por ello, la demencia en la EA se podría asociar con el trastorno de las barreras cerebrales, lo que conduciría a la acumulación de A $\beta$  en los vasos sanguíneos, el parénquima cerebral y la formación de depósitos extracelulares e intraneuronales (SP y NFT). Gouras et al. (2010) apoyaron el papel del A $\beta$  en el desarrollo de EA basándose en estudios que mostraron que todas las mutaciones autosómicas dominantes asociadas con formas familiares raras de

principios de EA que aparecían en la proteína precursora amiloide (APP), y preselinina 1 y 2 muestran un aumento en la agregación del péptido A $\beta$  (de los péptidos Ab42 a Ab40). Asimismo, la copia adicional de APP en la trisomía 21 se asoció con el desarrollo temprano e invariable de la patología EA en el síndrome de Down (Goate, Haynes, Owen et al., 1989). Por último argumentaron que el EA familiar (FAD) estaba asociado con triplicación de APP, en consonancia con la investigación llevada a cabo hace casi una década por Rovelet-Lecrux et al. (2006). Por el contrario, Gouras et al. (2010) señalaron que la patología TAU es menos específica de EA que A $\beta$ , señalando que las mutaciones en TAU estaban relacionadas con demencias familiares frontotemporales (FTD), una forma menos común de la demencia con una presentación clínica diferente y neuropatología que no se caracteriza por placas amiloides (Neumann, Tolnay y Mackenzie, 2009).

Otra investigación llevada a cabo por Esparza et al. (2013) halló que los niveles de oligómeros A $\beta$  están fuertemente vinculados a la deposición de SP en la corteza prefrontal de pacientes con Alzheimer y menos relacionados en ancianos cognitivamente normales pero con niveles comparables de depósitos de A $\beta$  en SP. Crespo-Biel, Theunis y Van Leuven (2012) defendieron que, de las alteraciones proteicas encontradas, el A $\beta$  estaba todavía aceptado como una de las principales causas tóxicas, incluso la única.

Existen indicios difíciles de conciliar con la hipótesis de la ACH y el papel central del péptido A $\beta$  en el origen de EA. Apoyando esta idea se encuentran los estudios que han definido que las personas con la enfermedad de Alzheimer tienen un exceso de proteína A $\beta$ , pero no existe una relación clara entre el péptido y el grado de disfunción cognitiva (Hedden, et al., 2013; Fjell y Walhovd, 2012). Morley y Farr (2014) destacaron la investigación llevada a cabo por Nicoll et al. (2003, 2006) la cual demostró que después de que los seres humanos hayan sido inmunizados con A $\beta$  se producía, a pesar del aclaramiento en la placa, empeoramiento cognitivo, por lo que debe existir otro tipo de alteración que pueda explicar el déficit en la demencia además de la A $\beta$ ; como, por ejemplo, la proteína TAU.

Los estudios que aportan nuevos datos sobre la proteína TAU se han centrado en atribuirle una función más relevante en el origen de EA, aceptando que el principio de la cascada amiloidea sea la formación de SP producto de A $\beta$  (para esquema de resultados, ver Tabla 2). Sin embargo la mayoría de ellos acentúan que la TAU está involucrada en la formación de alteraciones histológicas y funcionales y no consecuencia en última instancia de estas, como proponía la segunda revisión de la ACH. Por lo comentado, en este apartado también aparecerán resultados del A $\beta$ . La proteína TAU fue descubierta como principal componente de los NFT (Grundke - Iqbal et al, 1986; Nukina y Ihara, 1986), y en los últimos años ha conseguido que los investigadores amplíen la gama de proteínas objetivo en EA

(Golde et al. 2010). Este hecho ha estado impulsado, entre otras cosas, porque los resultados de los ensayos de medicamentos que se dirigen a A $\beta$  no han dado resultados sustantivos (Gilman et al, 2005; Green et al, 2009).

Tabla 2. Resumen de resultados sobre la hipótesis de la proteína TAU.

<b>Autor/es</b>	<b>Año</b>	<b>Idea principal</b>	<b>Revisión/ investigación</b>
<b>Morley y Farr</b>	2014	Acumulación A $\beta$ insuficiente para explicar EA.	Revisión
<b>Cárdenas et al.</b>	2012	TAU modula la neurodegeneración iniciada por A $\beta$ .	Revisión
<b>Grazia y Goedert</b>	2013	A $\beta$ + TAU $\rightarrow$ neurotoxicidad	Revisión
<b>Murray et al.</b>	2015	Acumulación de A $\beta$ no lleva al deterioro cognitivo	Investigación
<b>Liao et al.</b>	2014	Nueva hipótesis $\rightarrow$ TAU papel fundamental	Revisión
<b>Morales et al.</b>	2010	Teoría de la neuroinmunomodulación	Revisión

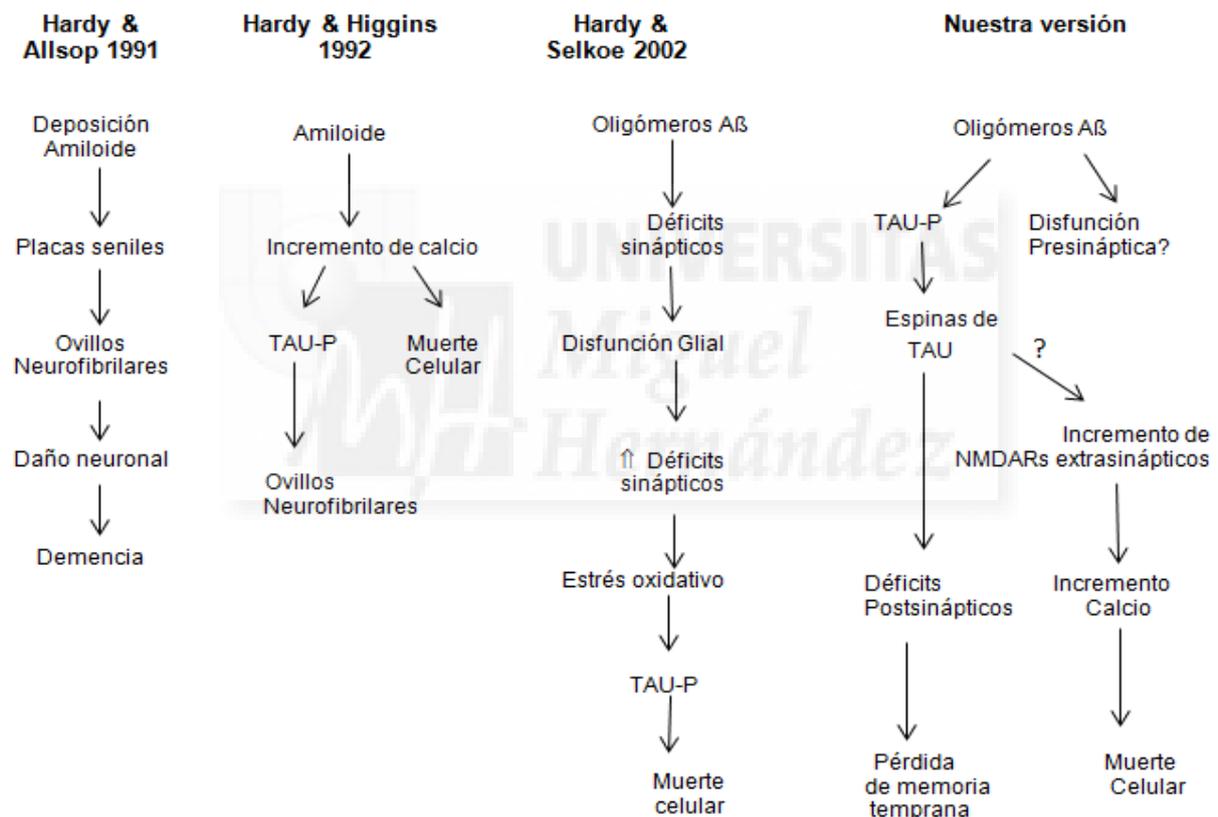
La revisión llevada a cabo por Cárdenas et al. (2012) sugirió que la neurodegeneración iniciado por A $\beta$  podía estar modulada por la proteína TAU. Pese a acentuar que hasta ese momento no se habían identificado mutaciones relacionadas con el gen TAU en EA, insinuando que la patología TAU se produciría tras la patología de A $\beta$ , destacaron que el equilibrio dinámico de los microtúbulos neuronales es crucial para mantener la estabilidad del citoesqueleto neuronal y la morfología e integridad. En particular, el equilibrio entre la fosforilación / defosforilación de tau podía modular la estabilidad de los microtúbulos y así contribuir al transporte axonal (Billingsley y Kincaid, 1997; Maccioni y Cambiazo, 1995; Busciglio, et al., 1995). En EA, la hiperfosforilación anormal hacía que TAU perdiera su capacidad para estabilizar los microtúbulos (Alonso et al., 1997) y adquiriera una función tóxica, agravando la perturbación en los microtúbulos (Alonso et al., 1994; Decker et al., 2010). La alteración de este equilibrio pudo conducir a alteraciones en la formación

precisa de los procesos neuronales, así como en su funcionalidad, como se observó en diversas enfermedades neurodegenerativas (De Vos et al., 2008; Bilsland et al., 2010). En esta línea, Cárdenas et al. (2012) puntuaron que la interacción directa entre TAU y A $\beta$  inducía la agregación de TAU e hiperfosforilación (Rank et al., 2002). Además, cuando ambas proteínas disminuían, se observaba una recuperación de las capacidades cognitivas (Oddo et al., 2006; Roberson, et al., 2007), lo que sugirió que TAU hiperfosforilada jugaba un papel importante en el daño temprano sináptico y cognitivo observado en EA. Por una parte, las deficiencias inducidas por A $\beta$  en forma de plasticidad sináptica, tales como potenciación a largo plazo, que se considera un correlato electrofisiológico de aprendizaje y la memoria (Morris et al., 2003), estaban mediados por fosforilación de tau, proporcionando así un apoyo adicional a la proteína tau como un elemento necesario para los efectos sinapsitóxicos de oligómeros A $\beta$  (Shipton et al., 2011). En este sentido Cárdenas et al. (2012) sugirieron que TAU desempeñaba un papel muy importante y necesario en el daño sináptico y neuronal observado en EA. En primer lugar apuntaron que la fosforilación anormal de TAU era responsable de la inicial disfunción sináptica y cognitiva; en segundo lugar, que los agregados de TAU hiperfosforilada en NFT, junto con los SP, eran capaces de modular la toxicidad neuronal así como la neurodegeneración.

En la misma línea se encuentra la revisión realizada por Grazia & Goedert (2013) donde señalaron la existencia de varias líneas que sugerían que la formación de A $\beta$  podría conducir a patología TAU, a pesar de que NFT se forman en el cerebro de muchas personas antes que SP. Entre ellas destacaron que una mutación heterocigótica en APP (Ala673Thr), que resulta en una reducción del 40 % de A $\beta$ , protegía contra la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo relacionadas con la edad (Jonsson et al., 2012). Las inclusiones tau parecían formarse en la mayoría de las personas a medida que envejecen, y se ha propuesto el surgimiento la enfermedad de Alzheimer sólo cuando los depósitos de A $\beta$  se hayan formado por separado y llevado a la formación de inclusiones tau en el neocórtex (Lewis et al., 2001) También añadieron que a pesar de que los mecanismos de excitotoxicidad y la hiperactividad de algunas redes cerebrales parecieron ser importantes en la coordinación de los efectos tóxicos de A $\beta$  (Busche et al., 2012), TAU era necesario para que A $\beta$  indujera neurotoxicidad (Nussbaum et al., 2012), y la hiperexcitabilidad, inducida por la exposición a A $\beta$ , se reducía en ausencia de TAU. Resultados alentadores sobre la proteína TAU han sido expuestos en una reciente investigación que ha confirmado que la acumulación de A $\beta$  en sí no es la patología causal próxima del deterioro cognitivo, sino que es la acumulación de NFT la que mediaba en la contribución de A $\beta$  en dicho deterioro en EA (Murray et al., 2015). Por su parte Liao, Miller y Teravskis (2014) también destacaron el rol de TAU exponiendo que el número de ovillos neurofibrilares, pero no

placas neuríticas, se ha correlacionado positivamente con la gravedad de la demencia (Arriagada et al., 1992). Además, las placas de A $\beta$  se encontraron en el 40% de los adultos mayores que no han sido diagnosticados clínicamente con demencia (Hulette et al., 1998). Liao et al. (2014) propusieron una revisión de la cascada amiloidea propuesta por Hardy y Allsop (1991) y revisada posteriormente (Hardy y Higgins 1992; Hardy y Selkoe, 2002). Esta nueva formulación desestimó que la hiperfosforilación sea un efecto secundario del déficit de sinapsis y lesiones celulares y enmarcó la hiperfosforilación de tau como un evento celular entre A $\beta$  y los déficits sinápticos finales (véase Figura 2).

Figura 2. Comparación de las hipótesis de la cascada amiloidea.



Fuente: Traducido de Liao, D., Miler, E. y Teravskis (2014). Tau Acts as a Mediator for Alzheimer's Disease-Related Synaptic Deficits. *The European journal of neuroscience*, 39(7), 102-1213.

Por último, Morales, Farías y Maccioni (2010) destacaron el papel de TAU mediante la postulación de la teoría de la neuroinmunomodulación en la EA y propusieron que la activación a largo plazo del sistema inmune innato por un conjunto de señales de daño constituía un mecanismo unificado que gatilla una cascada inflamatoria que conducía a

alteraciones irreversibles en el citoesqueleto. Estos mecanismos anómalos llevarían a la hiperfosforilación de la proteína tau, su autoagregación y formación de los NFT, desencadenantes claves en la neurodegeneración y desarrollo de la EA. Estos autores, resaltaron en su revisión que las diferentes alteraciones en los mecanismos de señalización neuronales convergen en una ruta central común: la hiperfosforilación de TAU, como agente gatillante de la degeneración neuronal (Kuo et al, 1998).

Una vez expuestos resultados de estudios de la hipótesis A $\beta$  y la proteína TAU, se pasará a mostrar publicaciones que traten ambas teorías conjuntas en el origen de EA (para esquema de resultados, ver Tabla 3).

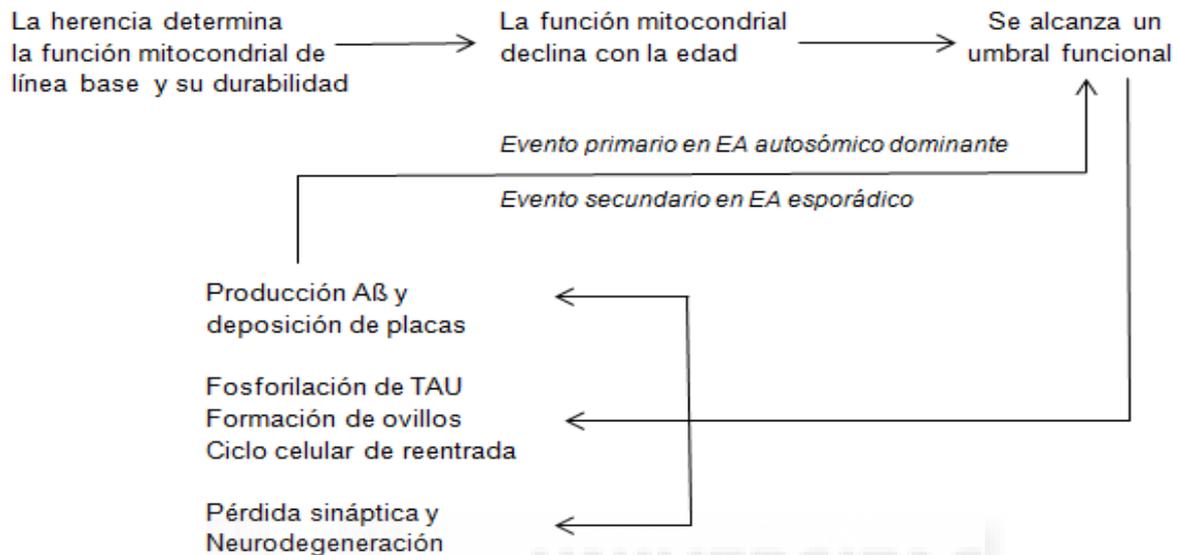
Tabla 3. Resumen de resultados en la síntesis de teorías.

<b>Autor/es</b>	<b>Año</b>	<b>Idea principal</b>	<b>Revisión/ investigación</b>
<b>Stancu et al.</b>	2014	Inflamación A $\beta$ $\rightarrow$ TAU	Revisión
<b>Bright et al.</b>	2014	A $\beta$ $\rightarrow$ TAU $\rightarrow$ $\uparrow$ A $\beta$ (círculo destructivo)	Investigación
<b>Swerdlowa et al.</b>		Teoría de la cascada mitocondrial	Revisión
<b>Amstrong</b>	2011	Nueva hipótesis $\rightarrow$ formación de SP y NFT independiente.	Investigación

En los últimos años se ha abierto un importante foco de investigación hacia el papel de las mitocondrias en la patogénesis de EA. Así, Gouras et al. (2010) expusieron que mientras que la acumulación aberrante de A $\beta$  comienza en los endosomas, la acumulación de A $\beta$  en la mitocondria podía ser un colaborador fundamental en la cascada patológica que conduce a la disfunción neuronal y la patología en EA (Chen y Yan, 2006; Reddy, 2008) posiblemente por la disminución de la actividad enzimática. En la misma línea se encuentra el trabajo llevado a cabo por Swerdlowa, Burns y Khan (2010) en el que se propuso la hipótesis de la cascada mitocondrial para explicar EA esporádico, de manera que la patología de A $\beta$ , y TAU sería provocada por un decline de la función mitocondrial. Estos autores defendieron que los genes de una persona determinaban la función mitocondrial de línea de base y su durabilidad, esta durabilidad determinaba cómo las mitocondrias cambian

con la edad avanzada, y los cambios críticos en la función mitocondrial iniciaban otras patologías características de la EA (véase Figura 3).

Figura 3. Hipótesis de la cascada mitocondrial.



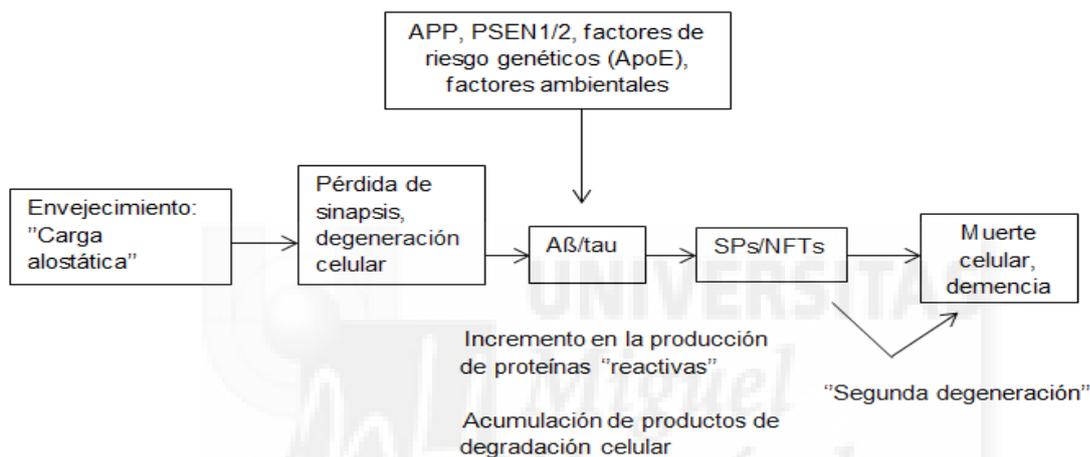
Fuente: Traducido de Swerdlow, H. y Khan, S. (2009). The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: an update. *Experimental Neurology* 218, 308-315.

Por otro lado, Stancu et al. (2014) destacaron que la inflamación inducida por Aβ podía contribuir a la patología TAU. Una prueba de ello es que las placas seniles se encontraban marcadas por la presencia de astro y microgliosis, estrechamente asociadas con el depósito de placas amiloideas (Perrin, Fagan y Holtzman, 2011; Serrano-Pozo et al., 2011). En esta línea, diferentes informes han demostrado que la patología TAU se agravaba por la inflamación que inducía micro y astrogliosis (Bhaskar et al., 2010; Sy et al., 2011). Bright et al. (2014) postularon que la patología TAU aumentaba los niveles de Aβ y demostraron que la neutralización de TAU en dos modelos transgénicos humanos reducía los niveles de Aβ. Así, propusieron una nueva conexión entre TAU y Aβ, un mecanismo dinámico de alimentación positiva de regulación hacia adelante. Aβ impulsa la vía de la enfermedad a través de TAU, con  $\tau$  aumentando aún más los niveles de Aβ, perpetuando un ciclo destructivo.

Por último se destaca el trabajo llevado a cabo por Armstrong (2011) que estableció que SP y NFT se pueden desarrollar de forma independiente, y además, que éstos podían ser los productos en lugar de las causas de neurodegeneración en la EA. En concreto, defendió en primer lugar, que eran las enfermedades asociadas con el envejecimiento las

que proporcionaban el "gatillo" para iniciar la "cascada" de acontecimientos que conducen a EA y no la deposición inicial de A $\beta$ . En segundo lugar, predijo que la formación de placas seniles y ovillos no estaban directamente vinculados y las dos lesiones surgían esencialmente de forma independiente. Por último, EA era no una enfermedad ligada principalmente a genes defectuosos, sino un síndrome complejo que dependen de la tasa de envejecimiento e indirectamente influenciado por genética factores de riesgo y el medio ambiente. Esta propuesta de modificación de la ACH podría explicar mejor la patogénesis de la EA, especialmente en inicio tardío casos de la enfermedad (véase Figura 4).

Figura 4. Modificación de la cascada amiloidea (ACH).



Fuente: Traducido de Amstrong, R. (2011). The Pathogenesis of Alzheimer's Disease: A Reevaluation of the "Amyloid Cascade Hypothesis". *International Journal of Alzheimer's Disease*, 1-6.

#### 4. Conclusiones

Por todo lo expuesto en el apartado anterior, parece ser que hay un acuerdo en la proposición del A $\beta$  como el desencadenante principal de EA. Pese a que ha cobrado mucha importancia en el último lustro el papel de TAU en la demencia, y así lo muestran las publicaciones, lo cierto es que gran parte de los autores asumen que la patología TAU es posterior a la patología A $\beta$ . Esta idea la demuestran muchas de las publicaciones de TAU, cuyo contenido menciona frecuentemente la patología AB en el desarrollo de EA. Sin embargo, no ocurre lo mismo en las publicaciones en las que predomina la teoría del A $\beta$  en EA, en las cuales no se hace alusión a TAU.

En esta línea es posible que el origen de EA sea el corte anómalo del péptido AB por causas desconocidas y esto lleve a la formación de SP y NFT causantes de la muerte celular. Sin embargo, uno de los grandes problemas en la investigación actual sobre la EA reside en la carencia de un paradigma conceptual integrado y coherente que explique su patogénesis.

Actualmente, existen varias líneas de investigación acerca de la causa que provoca el corte anómalo del péptido A $\beta$ , como la hipótesis del estrés oxidativo o la hipótesis de los radicales libres. De acuerdo con la hipótesis de la cascada amiloidea, la más aceptada hasta ahora y que atribuye al péptido A $\beta$  el papel de causante de la anomalía en la proteína TAU y del resto de malformaciones. Desde un punto de vista crítico, la ACH no ha conseguido descifrar los mecanismos que llevan a la malformación del péptido A $\beta$ 42, tratándose únicamente de un proceso descriptivo a posteriori del desarrollo de EA. En esta línea, es posible que la ACH haya fracasado, pues aunque sea la teoría principal y más aceptada no ha sido capaz de explicar adecuadamente el origen de la enfermedad. En esta línea, ¿cómo es posible que aún no se haya encontrado un tratamiento eficaz para los enfermos de EA?; ¿cómo es posible que aún no se pueda diferenciar el envejecimiento normal del envejecimiento patológico? Como se ha visto en un apartado de los resultados, el proceso de SP también aparece en personas mayores sanas; ¿qué se activa de manera diferente en los enfermos de EA para que se desarrolle la enfermedad?, pues suponiendo que el origen esté en la acumulación de A $\beta$ , la EA se debería desarrollar en todas las personas que contengan SP. Desde esta perspectiva, parece que la ACH es una hipótesis limitada.

En lo que respecta al tratamiento de estos pacientes, los únicos fármacos utilizados hasta ahora son los agonistas de la acetilcolina. Actualmente, se sabe que el déficit en la recaptación de estos neurotransmisores es una consecuencia de la malformación del péptido A $\beta$ , y no una causa de EA. En este sentido, es posible que cuando los enfermos comienzan a tomar los fármacos, ya tengan muy avanzadas las patologías cerebrales (SP y

NFT). Por ello y por un lado, habría que buscar un tratamiento que inhiba o ralentice la causa y no la consecuencia de EA. Por otro lado, se considerarían necesarios estudios epigenéticos para conocer cuando se activa el desarrollo de EA y así poder tratar la enfermedad desde el inicio y no cuando ésta está excesivamente avanzada. Se hace patente que en los últimos años las publicaciones caminan hacia la unificación de la teoría amiloidea y la de la proteína TAU. Es posible que el tratamiento de EA resida en un fármaco que actúe de manera conjunta en ambas patologías cerebrales para así detener o ralentizar la pérdida de sinapsis y la muerte celular. También sería interesante desde un punto de vista psicológico que se pusiera el foco de interés en la prevención de esta enfermedad.

Sin embargo, se conoce que el desarrollo de EA viene marcado por un corte anómalo en una proteína y se ha estado buscando las causas genéticas que marcan dicho corte, pero ¿y si esta anomalía es desencadenada por una causa ambiental?, ¿Y si el estilo de vida, el contexto de la persona o la felicidad de ella durante su infancia está incidiendo en que en un futuro pueda desarrollar EA? En este sentido, el campo de la investigación hacia el ambiente o posibles causas ambientales está vacío, conociendo únicamente que la edad es el único factor de riesgo fiable.

A pesar de la falta de capacidad de las teorías para explicar con congruencia el desarrollo de EA, lo cierto es que la Enfermedad de Alzheimer está cobrando cada día más importancia, y testigo de ello es el aumento de publicaciones cada año. Este interés por parte de los investigadores sumado a la capacidad de las nuevas tecnologías que dan lugar a nuevas técnicas de exploración, visionado, etc. dejan un camino largo pero muy amplio por recorrer en todo lo que conlleva el estudio de EA.

## 5. Bibliografía

- Aguado-Aguilar, L. (2001). Aprendizaje y Memoria. *Revista de neurología*, 32, 373-381.
- Alonso A., Grundke-Iqbal, I., Barra, H., et al. (1997). Abnormal phosphorylation of tau and the mechanism of Alzheimer neurofibrillary degeneration: sequestration of microtubule-associated proteins 1 and 2 and the disassembly of microtubules by the abnormal tau. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 298-303.
- Alonso A., Zaidi, T., Grundke-Iqbal, I., et al. (1994). Role of abnormally phosphorylated tau in the breakdown of microtubules in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, 5562-5566.
- Armstrong, R. (2011). The Pathogenesis of Alzheimer's Disease: A Reevaluation of the "Amyloid Cascade Hypothesis". *International Journal of Alzheimer's Disease*, 1-6
- Arriagada, P., Growdon, J., Hedley-Whyte, E. y Hyman, B. (1992). Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*, 42, 631-631.
- Bhaskar, K., Konerth, M., Kokiko-Cochran, O., Cardona, A., Ransohoff, R. y Lamb, B. (2010). Regulation of tau pathology by the microglial fractalkine receptor. *Neuron*, 68(1):19-31.
- Billingsley, M. y Kincaid, R. (1997). Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration. *The Biochemical journal*, 323, 577-591.
- Bilsland, L., Sahai, E., Kelly, G., et al. (2010). Deficits in axonal transport precede ALS symptoms in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 20523-20528.
- Bright, J., Hussain, J., Dang, V., Wright, S., Cooper B., Byun, T., Ramos, C., Singh, A., Parry, G., Stagliano, N. & Griswold-Prenner, I. (2014). Human secreted tau increases amyloid-beta production. *Neurology of Aging*, 36, 693-709.
- Busche, M., Chen, X., Henning, H., et al. (2012). Critical role of soluble amyloid- $\beta$  for early hippocampal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 109, 8740-8745.

- Busciglio, J., Lorenzo, A., Yeh, J., et al. (1995). Beta-amyloid fibrils induce tau phosphorylation and loss of microtubule binding. *Neuron*, 14, 879-888.
- Cárdenas, A., Ardiles, A., Barraza, N., Báez- Matus, X. & Caviedes, P. (2012). Role of Tau Protein in Neuronal Damage in Alzheimer's Disease and Down Syndrome. *Archives of Medical Research*, 4, 645-654.
- Chen, X. y Yan, S. (2006). Mitochondrial Abeta: a potential cause of metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *IUBMB Life*, 58, 686-694.
- Crespo- Biel, N., Theunis, C. & Van Leuven, F. (2012). Protein Tau: Prime Cause of Synaptic and Neuronal Degeneration in Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 1-13.
- Decker, H., Lo, K., Unger, S. et al. (2010). Amyloid-beta peptide oligomers disrupt axonal transport through an NMDA receptor-dependent mechanism that is mediated by glycogen synthase kinase 3beta in primary cultured hippocampal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30, 9166-9171.
- De Vos, K., Grierson, A., Ackerley, S., et al. (2008). Role of axonal transport in neurodegenerative diseases. *Annual review of neuroscience*, 31, 151-173.
- Esparza, T., Zhao, H., Cirrito, J., Cairns, N., Bayeman, R., Holtzman, D. & Brody, D. (2013). Amyloid-beta Oligomerization in Alzheimer Dementia vs. High Pathology Controls. *Annals of Neurology*, 1, 104-119.
- Fratiglioni, L., Winblad, B. y Strauss, E. (2007). Prevention of Alzheimer's disease and dementia. Major findings from the Kungsholmen Project. *Physiology & behavior*, 92(1-2), 98-104.
- Fjell, A. y Walhovd, K. (2012). Neuroimaging results impose new views on Alzheimer's disease—the role of amyloid revised. *Molecular neurobiology*, 45, 153-172.
- Garrondo (2008). ADEAR: "Alzheimer's Disease Education and Referral Center, a service of the National Institute on Aging."
- Gasparini, L. y Dityatev, A. (2008). Beta-amyloid and glutamate receptors. *Experimental neurology*, 212, 1-4
- Gilman, S., Koller, M., Black, R., Jenkins, L., Griffith, S., Fox, N., Eisner, L., Kirby, L., Rovira, M., Forette, F. y Orgogozo, J. (2005). Study Team. Clinical effects of Abeta

- immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*, 64, 1553–1562.
- Glennner, G. y Wong, C. (1984) “Alzheimer’s disease and Down’s syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 122, 1131–1135.
- Goate, A., Haynes, A., Owen, M. et al. (1989). Predisposing locus for Alzheimer’s disease on chromosome 21. *Lancet*, 1, 352–355.
- Goedert, M. y Spillantini, M. (2008). A century of Alzheimer's disease. *Science*, 3, 777-781.
- Golde, T., Petrucelli, L. y Lewis, J. (2010) Targeting Abeta and tau in Alzheimer's disease, an early interim report. *Experimental Neurology*, 223, 252–266.
- González-Marrero, I., Castañeyra-Ruiz, L., Castañeyra-Ruiz, M., González-Toledo, J. y Carmona-Calero, E. (2014). Transporte del  $\beta$ -amilode a través de las barreras cerebrales y su posible implicación en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. *Majorensis*, 10, 7-15.
- Gouras, G., Tampellini, D., Reiske, H. y Capetillo-Zarate, E. (2010). Intraneuronal b-amyloid accumulation and synapse pathology in Alzheimer’s disease. *Acta Neuropathologica*, 119, 523-541.
- Grazia, M. & Goedert, M. (2013) Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurology*, 12, 609-622.
- Green, R., Schneider, L., Amato, D., Beelen, A., Wilcock, G., Swabb, E. y Zavitz, K. (2009). Tarenflurbil Phase 3 Study Group. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 302, 2557–2564.
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y., et al. (1986). Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83, 4913-4917.
- Hardy, J. y Higgins, G. (1992) “Alzheimer’s disease: the amyloid cascade hypothesis,” *Science*, 256, 184–185.
- Hardy, J. y Selkoe, D. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297, 353–356.

- Hedden, T., Oh, H., Younger, A. y Patel, T. (2013). Meta-analysis of amyloid–cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, *80*, 1341–1348.
- Hulette, C., Welsh-Bohmer, K., Murray, M., Saunders, A., Mash, D. y Mcintyre, L. (1998) Neuropathological and Neuropsychological Changes in “Normal” Aging: Evidence for Preclinical Alzheimer Disease in Cognitively Normal Individuals. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, *57*.
- Ingram, V. (2005). Bases moleculares de la enfermedad de Alzheimer. *Mente y cerebro*, *15*, 70-79.
- Jonsson, T., Atwal, J., Steinberg, S., et al. (2012). A mutation in *APP* protects against Alzheimer’s disease and age-related cognitive decline. *Nature*, *488*, 96–99.
- Khachaturian, Z. (1985). “Diagnosis of Alzheimer’s disease,” *Archives of Neurology*, *42*, 1097–1105.
- Kuo, Y., Emmerling, M., Bisgaier, C., Essenburg, A., Lampert, H., Drumm, D., et al. Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer’s disease correlates with brain abeta 1-42 levels. *Biochemical and biophysical research communications*, *252*, 711-715.
- LaFerla, F., Green, K. y Oddo, S. (2007). Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease., *Nature reviews. Neuroscience*, *8*, 499-509.
- Lewis, J., Dickson, D., Lin, W., et al. (2001). Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science*, *293*, 1487–1491.
- Liao, D., Miler, E. y Teravskis (2014). Tau Acts as a Mediator for Alzheimer's Disease-Related Synaptic Deficits. *The European journal of neuroscience*, *39(7)*, 102-1213.
- Maccioni, R. y Cambiasso, V. (1995). Role of microtubule-associated proteins in the control of microtubule assembly. *Physiological reviews*, *75*, 835-864.
- Maki, M., Matsukawa, N., Yuasa, H., Otsuka, Y., Yamamoto, T., Akatsu, H., Okamoto, T., Ueda, R. y Ojika, K. (2002). Decreased expression of hippocampal cholinergic neurostimulating peptide precursor protein mRNA in the hippocampus in Alzheimer disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, *61*, 176– 185.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. y Stadlan, E. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34(7)*, 939-944.

- Morales, I., Farias, G. & Maccioni, R. (2010). La neuroinflamación como factor detonante del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Chilena Neuro- Psiquiatria*, 48(1), 49-57.
- Morley, J. y Farr, A. (2014). The role of amyloid-beta in the regulation of memory. *Biochemical Pharmacology*, 88, 479-485
- Morris, R., Moser, E., Riedel, G., et al. (2003). Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 358, 773-786.
- Murray, E. et al. (2015). Clinicopathologic and C-Pittsburgh compound B implications of Thal amyloid phase across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain*, 138, 1370-1381.
- Neumann, M., Tolnay, M. y Mackenzie, I. (2009). The molecular basis of frontotemporal dementia. *Expert reviews in molecular medicine*, 11.
- Newell, K., Hyman, B., Growdon, J. y Hedley-Whyte, E. (1989). "Application of the National Institute on Aging (NIA)-Reagan Institute criteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease," *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 58, 1147-1155.
- Nicoll, J., Barton E., Boche, D., Neal, J., Ferrer, I. y Thompson, P. et al. (2006) Abeta species removal after Abeta42 immunization. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 65, 1040-1048.
- Nicoll, J., Wilkinson, D., Holmes, C., Steart, P., Markham, H., Weller, R. (2003). Neuro-pathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-b peptide: a case report. *Nature medicine*, 9, 448-452.
- Nukina, N. y Ihara, Y. (1986). One of the antigenic determinants of paired helical filaments is related to tau protein. *The Biochemical journal*, 99, 1541-1544.
- Nussbaum, J., Schilling, S., Cynis, H., et al. (2012). Prion-like properties and tau-dependent cytotoxicity of pyroglutamylated amyloid- $\beta$ . *Nature*, 485, 651-655.
- Oddo, S., Vasilevko, V., Caccamo, A., et al. (2006). Reduction of soluble Abeta and tau, but not soluble Abeta alone, ameliorates cognitive decline in transgenic mice with plaques and tangles. *The Journal of biological chemistry*, 281, 39413-39423.

- Perrin, R., Fagan, A. y Holtzman, D. (2009). Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature*, 461, 916–922.
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Katz, L., LaMantia, A., McNamara, J. y Williams, S. (2001). *Neuroscience* (2ª ed.). Sunderland (MA): Sinauer Associates.
- Quiroz-Baez, R. (2011). Procesamiento de la proteína precursora del amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *En tópicos de actualización en neurobiología. Envejecimiento y neurodegeneración. Universidad de Guadalajara e Instituto de Geriátría, Secretaría de Salud* (pp. 145-163)
- Rank, K., Pauley, A., Bhattacharya, K., et al. (2002). Direct interaction of soluble human recombinant tau protein with Abeta 1-42 results in tau aggregation and hyperphosphorylation by tau protein kinase II. *FEBS letters*, 514, 263-268.
- Reddy, P. (2008). Mitochondrial medicine for aging and neurodegenerative diseases. *Neuromolecular medicine*, 10, 291–315.
- Roberson, E., Halabisky, B., Yoo, J., et al. (2011). Amyloid-beta/Fyn-induced synaptic, network, and cognitive impairments depend on tau levels in multiple mouse models of Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31, 700-711.
- Rovelet-Lecrux A., Hannequin, D., Raux, G., et al. (2006). APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nature genetics*, 38, 24–26.
- Selkoe, D. (1991). The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*, 6(4):487-498.
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M., Masliah, E. y Hyman, B. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1).
- Shipton, O., Leitz, J., Dworzak, J., et al. (2011). Tau protein is required for amyloid {beta}-induced impairment of hippocampal long-term potentiation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31, 1688-1692.
- Stancu, I., Vasconcelos, B., Terwel, D. y Dewachter, I. (2014). Models of  $\beta$ -amyloid induced Tau-pathology: the long and "folded" road to understand the mechanism. *Molecular Neurodegeneration*, 9(51), 1-14.
- Swerdlow, H. y Khan, S. (2009). The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: an update. *Experimental Neurology* 218, 308-315.

Swerdlow, R., Jeffrey, B. y Khan, S. (2010). The Alzheimer's Disease Mitochondrial Cascade Hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20, 265–279.

Sy, M., Kitazawa, M., Medeiros, R., Whitman, L., Cheng, D., Lane, T. y LaFerla, F. (2011). Inflammation induced by infection potentiates tau pathological features in transgenic mice. *The American journal of pathology*, 178(6), 2811–2822.

