



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EL PAPEL DEL SISTEMA INMUNITARIO EN LA PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Memoria de Trabajo Fin de Grado
Sant Joan d'Alacant
Junio 2025

Autor: Sofía Marco Soriano

Modalidad: Revisión

bibliográfica Tutor: Esther

Caparrós Cayuela

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. ABSTRACT	5
3. ABREVIATURAS	6
4. INTRODUCCIÓN	7
5. HIPÓTESIS	12
6. OBJETIVOS	13
7. MATERIAL Y MÉTODOS	13
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
8.1 Contribución de células T al desarrollo de la enfermedad del Alzheimer	14
8.2 Evaluación de tratamientos existentes y emergentes en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer	17
8.3 Futuras dianas terapéuticas para frenar la progresión de la Enfermedad de Alzheimer	22
9. CONCLUSIONES	26
10. BIBLIOGRAFÍA	28



AGRADECIMIENTOS

A mi familia, en especial a mis padres y mi hermano, por el apoyo incondicional que siempre me han dado, por enseñarme a seguir adelante a pesar de las dificultades. Por estar siempre a mi lado y confiar en mí.

A mi tutora Esther, por guiarme en este camino y resolver mis dudas y agobios siempre que lo he necesitado.

A Sergio, por haber empezado esta etapa de la mano y terminarla de la misma manera. Por alegrarme todos los días y luchar siempre conmigo. Eres y serás mi pilar fundamental.

Y por último a Natalia, Mónica, Paula y Sofía por hacerme sentir casa aun estando lejos de la mía. Gracias por formar parte de la etapa más bonita de mi vida y por hacerlo tan fácil. Juntas lo hemos conseguido, somos farmacéuticas.



1. RESUMEN

El aumento global de la esperanza de vida ha llevado a un notable crecimiento en la población mayor de 65 años, lo que a su vez ha incrementado la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas, entre las cuales la enfermedad de Alzheimer (EA) es la más común. Se caracteriza por una pérdida progresiva de funciones cognitivas debida a la acumulación de placas amiloides, ovillos de tau y neuroinflamación. Aunque su etiología no está completamente definida, se han identificado varios factores de riesgo como la edad avanzada, predisposición genética y un estilo de vida poco saludable. Dada su creciente incidencia, la EA representa un desafío urgente para la salud pública en el contexto de una sociedad envejecida.

Los objetivos de este TFG son evaluar el papel de las células T en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, identificar futuras dianas terapéuticas que ayuden a frenar su progresión y comparar los tratamientos actuales con los que se encuentran en fase de desarrollo para mejorar el abordaje clínico de esta patología. Para ello se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de 34 publicaciones empleando como principal fuente de información la base de datos PubMed. Palabras clave: “*Alzheimer disease*”, “*T-Lymphocytes*”, “*biomarkers*” y “*drug preclinical evaluation*”. Este trabajo analiza el papel de la microglía y el receptor TREM2 en la enfermedad de Alzheimer, así como los tratamientos actuales y emergentes. Aunque los tratamientos farmacológicos como los inhibidores de la acetilcolinesterasa alivian temporalmente los síntomas, las inmunoterapias emergentes y las estrategias dirigidas a la microglía y la patología de tau ofrecen nuevas esperanzas. El uso de anticuerpos monoclonales como Donanemab y Lecanemab y la identificación de biomarcadores como el tau fosforilado mejoran el diagnóstico y el seguimiento. Estos enfoques podrían transformar el tratamiento de la EA, centrando los esfuerzos en modificar su progresión.

2. ABSTRACT

The global increase in life expectancy has led to a significant increase in the population over 65 years of age, which in turn has increased the prevalence of neurodegenerative diseases, among which Alzheimer's disease (AD) is the most common. It is characterized by a progressive loss of cognitive function due to the accumulation of amyloid plaques, tau tangles, and neuroinflammation. Although its etiology is not fully defined, several risk factors have been identified, such as advanced age, genetic predisposition, and an unhealthy lifestyle. Given its increasing incidence, AD represents an urgent public health challenge in the context of an aging society.

The objectives of this final project are to evaluate the role of T cells in the development of Alzheimer's disease, identify future therapeutic targets that may help slow its progression, and compare current treatments with those currently under development to improve the clinical approach to this pathology. To this end, a bibliographic review of 34 publications was conducted, using the PubMed database as the main source of information. Keywords: "Alzheimer's disease", "T-lymphocytes", "biomarkers", and "drug preclinical evaluation". This paper analyzes the role of microglia and the TREM2 receptor in Alzheimer's disease, as well as current and emerging treatments. Although pharmacological treatments such as acetylcholinesterase inhibitors temporarily alleviate symptoms, emerging immunotherapies and strategies targeting microglia and tau pathology offer new hope. The use of monoclonal antibodies such as Donanemab and Lecanemab and the identification of biomarkers such as phosphorylated tau improve diagnosis and monitoring. These approaches could transform the treatment of AD, focusing efforts on modifying its progression.

3. ABREVIATURAS

- Acetilcolina (ACh)
- Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)
- Anomalías en la imagen relacionadas con amiloide (ARIA)
- Barrera hematoencefálica (BHE)
- Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)
- Complejo de histocompatibilidad (MHC)
- Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer y otras Demencias (CEAFA)
- Enfermedad de Alzheimer (EA)
- Enfermedades neurodegenerativas (ND)
- Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
- Esclerosis múltiple
- Factor de crecimiento nervioso (NGF)
- Gasdermina D (GSDMD)
- Interferón-gamma (IFN γ)
- La enfermedad de Parkinson (EP)
- Mucosa cerebral (MAIT)
- N-metil-D-aspartato (NMDA)
- Plexo coroideo (CP)
- Sistema nervioso central (SNC)
- T reguladoras (Tregs)

4. INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida está en constante aumento a nivel global, y se estima que para 2050 la población mayor de 65 años superará los 1.500 millones de personas.⁽¹⁾ Este envejecimiento progresivo de la sociedad ha llevado a un incremento significativo en la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas, convirtiéndolas en un desafío prioritario para la salud pública.

El envejecimiento es una progresión fisiológica inherente que tiene lugar durante toda la vida humana y se caracteriza por una disminución gradual de las funciones celulares y multisistema. Aunque, con el rápido desarrollo de los estándares de atención médica, nuestra esperanza de vida está aumentando, las enfermedades relacionadas con el envejecimiento continúan preocupando a las personas. Por lo tanto, controlar o retrasar el envejecimiento es una medida importante que enfrenta una sociedad envejecida.⁽²⁾

Las enfermedades neurodegenerativas (ND), incluida la esclerosis múltiple (EM), la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), se caracterizan por neurodegeneración progresiva asociada con el envejecimiento, lo que lleva a una disminución gradual de las funciones cognitivas, emocionales y motoras en los pacientes.⁽²⁾

ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER

La EA se trata de la forma más común de demencia, y su prevalencia continúa aumentando a un ritmo alarmante. Dos tercios de los pacientes con EA son mujeres, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollo de la EA (1 de cada 5) en comparación con los hombres (1 de cada 10). Aunque ha habido debate sobre si esta diferencia se debe a la mayor vida en las mujeres, se ha demostrado que el sexo modula los factores de riesgo y los posibles mecanismos causantes de enfermedades.⁽³⁾

La EA fue descrita por primera vez en una paciente femenina en 1901. Se caracteriza por la aparición de demencia progresiva debida a la pérdida de neuronas y una neuropatología que incluye acumulación de placas amiloides- β ($A\beta$), enredos de tau y neuroinflamación del cerebro. Al inicio de la enfermedad las neuronas afectadas se encuentran en áreas determinadas, pero a medida que progresa la enfermedad se extiende por toda la corteza cerebral.

Etiología y factores de riesgo

La EA todavía no presenta una etiología completamente clara y la causa encargada de desarrollar estos desajustes es todavía desconocida. Sin embargo, se ha descubierto que existen una serie de factores que incrementan la probabilidad de desarrollar EA o de que una persona sea tendente a padecer la enfermedad en el futuro.

- Edad: Se trata del factor de riesgo más conocido. La EA se desarrolla en la mayoría de las personas a partir de los 65 años.
- Genética: Tras varias investigaciones se ha concluido que las variaciones en los genes, incluso pequeños cambios pueden afectar a la probabilidad de que una persona desarrolle EA.⁽⁴⁾ Se conoce que el gen de la apolipoproteína E influye en el riesgo de Alzheimer, ya que participa en el transporte de grasas en la sangre. Sus variantes, llamadas alelos ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), se heredan de los padres. El alelo $\epsilon 4$ aumenta el riesgo y puede adelantar el inicio de la enfermedad, pero no garantiza su desarrollo.
- Estilo de vida: La falta de factores como una dieta equilibrada, que favorezca una buena salud cardiovascular, y un estilo de vida activo tanto a nivel físico como mental y social, incrementa el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Además, el nivel educativo desempeña un papel importante; se ha observado que las personas con menos formación tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad.

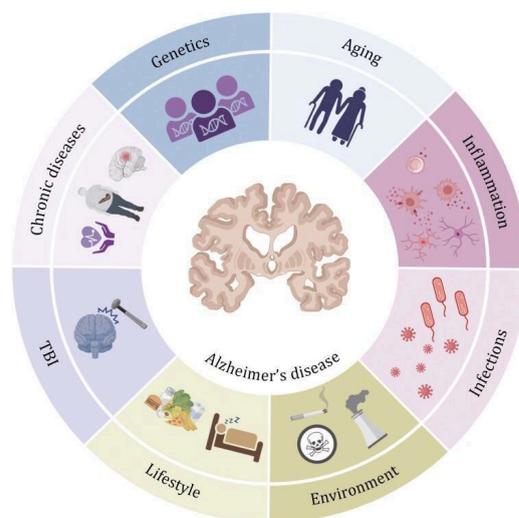


Figura 1. Factores de riesgo de la EA. Tomado de 34.

Fases de la enfermedad

Se trata de una enfermedad crónica de larga evolución, que puede variar entre los pacientes alrededor de 10-15 años, sin embargo, se pueden encontrar casos de evolución relativamente rápida.

Tabla 1. Fases de la Enfermedad del Alzheimer ⁽⁵⁾	
Etapa inicial	
	Se trata de una etapa de 3 a 4 años de duración, donde aparecen los fallos de memoria, dificultades para encontrar las palabras de nombres u objetos, problemas de concentración. La persona parece confusa y olvidadiza; a menudo se olvida de los acontecimientos y las conversaciones recientes, pero recuerda con claridad el pasado lejano. Como consecuencia de lo anterior, al comienzo de la enfermedad pueden aparecer episodios depresivos o cambios de personalidad. En general, los afectados todavía son independientes.
Etapa intermedia	
	Esta etapa presenta de 3 a 5 años de duración, y llama la atención las limitaciones de las actividades de la vida diaria. Van perdiendo la autonomía y necesitan ayuda en actividades básicas como el aseo personal, el vestirse o incluso la alimentación. La memoria se ve afectada de forma grave llegando incluso al no reconocimiento de los miembros de la familia. En esta etapa pueden aparecer trastornos de conducta como intranquilidad, temperamento impredecible, etc.
Etapa final	
	El paciente puede perder completamente la memoria y las capacidades intelectuales y funcionales. Es necesario un cuidado completo por la gran limitación de las actividades diarias. Se produce una pérdida progresiva del lenguaje de forma que el paciente deja de hablar. En la fase grave aparecen con frecuencia también pérdida completa del control de esfínteres de la orina y heces. La inmovilidad del paciente llega a ser casi completa. Se produce pérdida de peso, disminución de sus defensas inmunológicas, e infecciones graves que pueden llevar al paciente a la muerte.

Síntomas de la enfermedad

El síntoma inicial más característico de la EA es un deterioro gradual de la memoria. A medida que la enfermedad avanza, ya sea de manera simultánea o posterior a esta afectación, se presentan dificultades en otras funciones cognitivas, como el lenguaje, el razonamiento y la orientación.

Tabla 2. Signos de alarma que indican EA según la Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer y otras Demencias (CEAFA).

Pérdidas de memoria que dificultan la vida cotidiana	Problemas del lenguaje oral y escrito
Dificultad para planificar o resolver problemas	Pérdida de objeto o ubicación incorrecta
Dificultad para desempeñar tareas habituales	Disminución o falta de juicio
Desorientación espaciotemporal	Pérdida de iniciativa
Problemas de pensamiento abstracto	Cambios en el humor y la personalidad

Para realizar el diagnóstico de demencia según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) es necesario:

- Que los síntomas estén presentes y/o progresen al menos durante seis meses.
- Que se afecte más de una función cognoscitiva.
- Que haya una causa de demencia.⁽⁶⁾

Tratamiento

Actualmente, no existe una cura para la EA, pero hay tratamientos disponibles que permiten controlar los síntomas y ralentizar su progreso en algunos casos. Estos tratamientos se dividen en farmacológicos y no farmacológicos.

Las intervenciones no farmacológicas se centran en enfoques psicosociales, con música, estimulación sensorial y terapias de validación que muestran alguna evidencia de reducción de comportamientos perceptivos. ⁽⁷⁾

En cuanto a las terapias farmacológicas encontramos distintos grupos de fármacos empleados:

- a) Inhibidores de la acetilcolinesterasa como la *galantamina*, *rivastigmina* y *donepezilo*, cuya principal acción es inhibir la descomposición de acetilcolina, sustancia que según varios estudios es crucial para la memoria y el pensamiento. Se dirigen al alivio de los síntomas y progresión de la enfermedad.
- b) *Donanemab* y *Lecanemab* son inmunoterapias empleadas al inicio de la enfermedad, es decir, en etapa temprana. Estos medicamentos se dirigen a la proteína beta-amiloide para ayudar a reducir las placas amiloides. ⁽⁸⁾
- c) La *Memantina* es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que actúa regulando la actividad del glutamato, un importante neurotransmisor del cerebro involucrado en el aprendizaje y la memoria. La adhesión del glutamato a los sitios de anclaje de la superficie celular llamados receptores NMDA permite que el calcio ingrese a la célula. Este proceso es importante para la señalización celular, así como para el aprendizaje y la memoria. En la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, las células dañadas pueden liberar demasiado glutamato, lo que lleva a una sobreexposición crónica al calcio, lo que puede acelerar el daño celular. La memantina ayuda a prevenir esta cadena destructiva de eventos al bloquear parcialmente los receptores NMDA. ⁽⁹⁾

En los últimos años, además de las terapias convencionales, ha cobrado creciente interés el papel del sistema inmunitario en el desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer. La neuroinflamación, mediada por células inmunitarias tanto del sistema nervioso central como periférico, se ha consolidado como uno de los pilares fundamentales en la fisiopatología de la EA. En este contexto, el estudio de distintos tipos celulares inmunitarios, entre ellos los linfocitos T, resulta clave para comprender mejor los mecanismos patológicos implicados y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

3.1 Linfocitos o células T y tipos

Los linfocitos o células T son un subconjunto de células inmunitarias que se desarrollan en la médula ósea y maduran en el timo. Son derivadas de los linfoides, capaces de reconocer múltiples antígenos presentados en el complejo de histocompatibilidad (MHC) de las células

a través de su receptor (TCR). Los linfocitos T se clasifican en diferentes tipos según sus funciones en la respuesta inmunitaria:

1. **Linfocitos T citotóxicos (CD8+)**. Responsables de identificar y destruir células infectadas por virus, células tumorales o dañadas mediante la inducción de apoptosis.
2. **Linfocitos T colaboradores o "helpers" (CD4+)**. Se encargan de coordinar la respuesta inmunitaria activando otras células como linfocitos B, que producen anticuerpos, y macrófagos, que eliminan patógenos a través de la fagocitosis, además de secretar citoquinas para amplificar la respuesta inmune.
3. **Linfocitos T reguladores (Treg)**. Desempeñan un papel esencial en la supresión de la respuesta inmunitaria excesiva, previniendo daños en tejidos sanos y enfermedades autoinmunes.
4. **Linfocitos T de memoria**. Permanecen en el organismo después de una infección, permitiendo una respuesta rápida y eficiente ante futuras exposiciones al mismo patógeno.

5. HIPÓTESIS

La modulación de las vías de neuroinflamación y el control de las proteínas patológicas asociadas con el Alzheimer podría ser una estrategia eficaz para modificar su curso progresivo.

6. OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio es evaluar el papel que desempeña la respuesta inmunitaria, caracterizada por procesos inflamatorios y autoinmunes, en la progresión y agravamiento de la enfermedad de Alzheimer, contribuyendo a la neurodegeneración. Para resolver esta cuestión nos marcamos los siguientes objetivos:

1. Evaluar la contribución de las células T al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

2. Comparar los tratamientos actuales y en desarrollo para pacientes con enfermedad de Alzheimer.
3. Estudiar las dianas terapéuticas potenciales para reducir la progresión de la EA.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la búsqueda del primer objetivo se hizo una revisión bibliográfica descriptiva en la base de datos PubMed. Se usaron palabras clave tales como “*T-Lymphocytes* y “*Alzheimer disease*”. Para disminuir el número de resultados se usó el operador booleano AND con el objetivo de que se mostraran los resultados que contienen ámbos términos de búsqueda. Se obtuvieron 681 resultados, para reducir el número se añadieron los siguientes filtros: último año, abstract y full text, publicados en inglés y en humanos, donde se obtuvo un total de 29 artículos de los cuales se seleccionaron 8 para llevar a cabo el desarrollo del contenido.

Para llevar a cabo la realización del segundo objetivo, se realizó una búsqueda exhaustiva en Pubmed utilizando los siguientes términos Mesh y el conector booleano AND:

- “*Acetilcolina release inhibitor y Alzheimer disease*”
- “*Donepezil y rivastigmine y galantamine y alzheimer disease*”
- “*Alzheimer disease y lecanemab y donanemab y treatment*”
- “*Alzheimer disease y memantine y treatment*”

Obteniendo un resultado total de 107 artículos tras aplicar los siguientes filtros: último año, abstract y full test, publicados en inglés y en humanos. Siendo de interés para la redacción del contenido 11 de ellos.

Para la búsqueda del tercer objetivo se hizo una revisión bibliográfica empleando las siguientes palabras clave: “*Alzheimer disease*” y “*Drug preclinical evaluation*”. Se obtuvieron un total de 1555 artículos, pero al aplicar los siguientes filtros: últimos 5 años, abstract y full text, clinical trial publicados en inglés y realizados en humanos el número final de artículos se redujo a 25 de los cuáles 5 fueron empleados para llevar a cabo el desarrollo de este segundo objetivo.

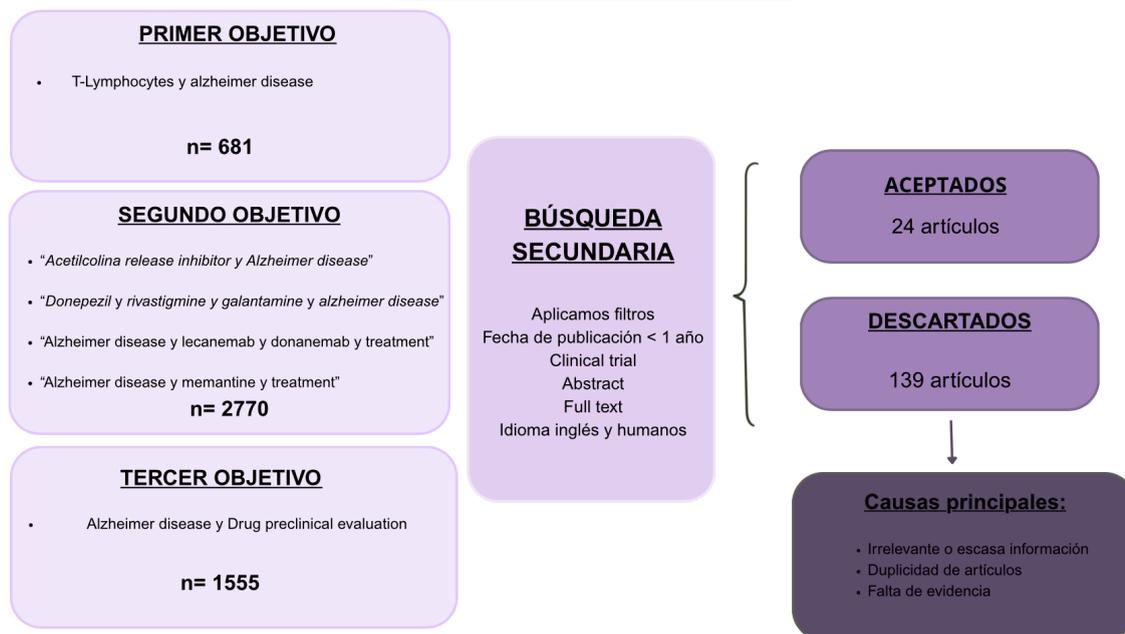


Figura 2. Diagrama de flujo para selección de artículos del TFG.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 Contribución de células T al desarrollo de la enfermedad del Alzheimer

Las células T llevan a cabo funciones esenciales en el cerebro saludable, su principal función es la modulación del fenotipo de las células mieloides, la prevención de acciones de patógenos que invaden el sistema nervioso central (SNC) y la orquestación de un entorno inflamatorio controlado.⁽¹⁰⁾

En condiciones normales la barrera hematoencefálica (BHE) restringe el acceso de células T al SNC, sin embargo, durante el envejecimiento y la EA se producen cambios en la permeabilidad de la BHE y se observa la acumulación de células inmunitarias periféricas en el parénquima cerebral, que entran en el SNC a través de las meninges, el plexo coroideo (CP) y la BHE, exacerbando la inflamación cerebral.⁽¹¹⁾ Además, investigaciones recientes han revelado que, en los pacientes con EA, la longitud del telómero de las células T es significativamente más corta en comparación con los controles sanos. Esta reducción en la longitud se correlaciona negativamente con varios indicadores de la EA, lo que podría

implicar una relación entre el envejecimiento celular y el avance de la enfermedad. De igual manera, se ha encontrado que los pacientes con EA presentan niveles elevados de IL-17 y niveles reducidos de IL-10 frente a pacientes de igual edad que no presentan la condición. Los informes han sugerido que la IL-17 puede inducir deterioros cognitivos y sinápticos y comprometer la integridad de la BHE⁽¹²⁾, mientras que su inhibición podría reducir el deterioro cognitivo. Anteriormente encontramos que el número de células T invariante asociada a la mucosa cerebral (MAIT) aumenta en la EA.⁽¹³⁾

Los síntomas que se observan en la EA están relacionados con dos cambios proteicos que ocurren en el cerebro:

1. La hiperfosforilación de la proteína Tau, que lleva a la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares.
2. La formación de depósitos extracelulares de beta-amiloide (A β), que dan lugar a las placas amiloides.⁽¹⁰⁾

La inflamación crónica y la activación de células T son factores clave en la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Diversos mecanismos moleculares contribuyen a este proceso, incluyendo la activación de proteínas inflamatorias como la Gasdermina D (GSDMD).

En modelos experimentales de Alzheimer, se ha observado que la GSDMD desempeña un papel en la activación de la inflamación mediada por las células T. Esta proteína, conocida por su papel en un tipo de muerte celular inflamatoria llamada piroptosis, se activa inicialmente en el sistema inmunitario periférico, como en el bazo, antes de involucrar al SNC. Su activación contribuye a la infiltración de células T en el cerebro, agravando la inflamación y el deterioro cognitivo.

Además, la activación de GSDMD en las células mieloides promueve la liberación de citoquinas inflamatorias como la IL-1 β , que potencia la activación de las células T. Este ciclo inflamatorio agrava los procesos neurodegenerativos típicos de la enfermedad de Alzheimer, como la acumulación de beta-amiloide y los enredos de proteína Tau, mientras altera la integridad de la BHE. La inhibición de GSDMD ha mostrado resultados prometedores, reduciendo tanto la activación periférica de las células T como su infiltración en el cerebro.⁽¹⁴⁾

Los linfocitos T, como elementos fundamentales del sistema inmunológico adaptativo, desempeñan funciones diversas en el avance de la EA. Pueden empeorar la patología al

mantener un entorno neuroinflamatorio dañino mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias, o, en ciertos casos, ejercer un efecto protector.

Los linfocitos T reactivos a A β son comunes en la EA, activándose por células que procesan proteínas de amiloide (APP o A β). Estos linfocitos muestran una respuesta aumentada hacia A β , lo que genera un desequilibrio entre las células Th17 y T reguladoras (Tregs), elevando la producción de citoquinas inflamatorias como IL-6, IL-1 β y TNF- α . Esto activa la microglía y los astrocitos, favoreciendo la acumulación de A β y acelerando el deterioro cognitivo. Sin embargo, algunos estudios sugieren que los linfocitos T específicos para A β podrían ser beneficiosos al ayudar a eliminar A β mediante la activación de microglía mediada por IFN- γ , además, la pérdida de células MAIT y su molécula presentadora de antígenos, MR1, redujo la acumulación de β amiloide en el cerebro.⁽¹³⁾

En cuanto a la proteína Tau, se han encontrado linfocitos T específicos para Tau hiperfosforilada en pacientes con EA, especialmente linfocitos CD8⁺, que están relacionados con la progresión de la enfermedad.

Los linfocitos Tregs también juegan un papel importante. En modelos animales, la reducción temporal de Tregs mejora la eliminación de A β y la función cognitiva. Sin embargo, un exceso de IL-10, una citoquina producida por Tregs, podría empeorar la amiloidosis cerebral y alterar la inmunidad innata.

Estudios recientes sugieren que la deposición de A β precede a la formación de los enredos neurofibrilares en todas las formas de EA. En los casos hereditarios, esta deposición está relacionada con mutaciones genéticas (EA-mut) que favorecen la acumulación de A β tóxico en el cerebro. Aunque se considera que la A β desempeña un papel central en el inicio y progresión de la enfermedad, no existe evidencia concluyente de que sea suficiente por sí sola para desencadenar la patogénesis de la EA. Por otro lado, se ha observado un incremento de células T en áreas del cerebro afectadas por neuropatología tau tanto en ratones transgénicos modelo de EA (AD-Tg) como en cerebros humanos con EA, correlacionándose con los síntomas cognitivos. Curiosamente, estudios recientes en ratones tau-transgénicos han demostrado que las células T CD8, en conjunto con la microglía y el interferón-gamma (IFN γ), pueden mediar la neurodegeneración. Sin embargo, otros trabajos sugieren que estas mismas células T CD8 podrían atenuar la patología A β /pTau mediante una interacción específica entre las células T y la microglía a través de la vía CXCL16-CXCR6, lo que indica que su papel puede variar en función del contexto experimental.⁽¹⁵⁾

En edad avanzada la inflamación de bajo grado del SNC puede favorecer el reclutamiento de células T en el cerebro, siendo las más comunes las células T CD8⁺ que se encuentran principalmente en la materia blanca del cerebro envejecido. Estas células pueden ser citotóxicas para las neuronas una vez activadas e interactuando con la microglía promoviendo la producción de señales de inflamación. Esta infiltración promueve la degeneración axonal en el receptor de células T (TCR) lo que lleva a deterioros cognitivos y motores. Además, la neurogénesis resulta esencial para mantener la función cerebral y la plasticidad, y su interrupción está directamente relacionada con la disminución de la función cerebral. Estos datos apoyan que la acumulación de células T perjudica la neurogénesis e impulsa la desintegración de la materia blanca conduciendo al deterioro cognitivo.⁽¹¹⁾

Para un diagnóstico temprano y eficaz de la EA se llevó a cabo la citometría de masas de tiempo de vuelo (CyTOF) con resolución de una sola célula para analizar cuantitativamente las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC), y se obtuvo como resultado que la característica inmune periférica primaria de la EA es una disminución en las células T totales.⁽¹⁶⁾ Mientras que para la EA de aparición tardía el alelo de la apolipoproteína E ε4 (APOE4) es el factor de riesgo genético predominante.⁽¹⁷⁾

8.2 Evaluación de tratamientos existentes y emergentes en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer

A día de hoy no existe una cura definitiva para esta enfermedad, y aunque los avances científicos en este campo han sido significativos en las últimas décadas, los tratamientos disponibles actualmente solo permiten aliviar los síntomas de manera temporal, así como ralentizar la progresión de la enfermedad.

Se pueden dividir los tratamientos en farmacológicos y no farmacológicos.

5.3.1 Tratamiento farmacológico

a) Tratamiento para abordar los síntomas conductuales y cognitivos

La acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor esencial para la comunicación entre las células nerviosas. Sin embargo, en la EA aparecen niveles bajos de este neurotransmisor, por lo que los inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE) se utilizan para mejorar los síntomas característicos de esta enfermedad ya que estos fármacos actúan elevando los niveles de acetilcolina.

En la EA, la proteína TAU se hiperfosforila, es decir se modifica de manera anormal, dando lugar a depósitos en el cerebro que interrumpen la comunicación entre las células nerviosas y contribuyen a la neurodegeneración. Además, esta hiperfosforilación provoca un déficit en la producción del factor de crecimiento nervioso (NGF). La falta de esta proteína da lugar a la atrofia de ciertas áreas del cerebro como el prosencéfalo, el hipocampo y la corteza cerebral.

Los inhibidores de la AChE entran en juego en este momento, al inhibir la AChE aumenta la cantidad de acetilcolina disponible lo que aumenta la liberación de pro-NGF, que resulta beneficioso para la supervivencia de las células nerviosas en áreas clave del cerebro, ayudando a frenar la neurodegeneración.

Los inhibidores de la ACh que se utilizan en el tratamiento sintomático de la EA son el donepezilo, rivastigmina y la galantamina.⁽¹⁸⁾

La estructura química del donepezilo consta de una indanona dimetoxi conectada a una N-bencilpiperidina mediante un enlace metileno. Este fármaco es multifacético porque además de inhibir la ACh también presenta actividades antioxidantes que ayuda a neutralizar radicales libres (moléculas dañinas que están involucradas en el daño celular y la neurodegeneración). El donepezilo también presenta agregación anti-amiloide-beta ayudando a prevenir la formación de placas de esta proteína.⁽¹⁹⁾

La rivastigmina, además, por su parte es un inhibidor tanto de la ACh como de la butirilcolinesterasa BuCh (enzima asociada a la ACh que también descompone acetilcolina), por lo que la rivastigmina al inhibir ambas presenta un efecto doble aumentado todavía más los niveles de acetilcolina.

Por último, la galantamina a diferencia de los anteriores inhibidores de la acetilcolinesterasa actúa como un agonista alostérico en los receptores nicotínicos, lo que significa que facilita la acción de la acetilcolina al unirse a estos receptores y potenciando su efecto. Este mecanismo adicional puede ayudar a mejorar la liberación de acetilcolina y, por tanto, optimizar la transmisión sináptica.

La primera acumulación de fosfo-tau puede ocurrir años antes del inicio de la demencia. Por lo tanto, es muy probable que el uso de inhibidores mejorados de AChE (selectivos del SNC) profilácticamente, ya sea actuando o no mejorando el NGF podría retrasar tanto la demencia como la progresión de inicio. La hipótesis de fosfo-tau proporciona una base racional y una urgencia especial para prevenir la hiperfosforilación de la proteína tau en las primeras etapas de la enfermedad, antes de que se haya producido un daño irreversible,

como una estrategia que vale la pena para evitar el impacto catastrófico de la EA en una sociedad envejecida.⁽²⁰⁾

b) Inmunoterapias al inicio de la enfermedad

Las terapias modificadoras de la enfermedad (DMT) tienen como objetivo alterar la trayectoria de la enfermedad impactando en su biología subyacente en lugar de simplemente manejar los síntomas.⁽²¹⁾

Los anticuerpos monoclonales Donanemab y Lecanemab recibieron la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en enero de 2023 y julio de 2024, respectivamente.⁽²²⁾ Por lo que son terapias emergentes que todavía siguen en continuo estudio.

El donanemab se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que reduce significativamente las placas amiloides cerebrales depositadas, retrasa la progresión de la enfermedad y mejora la cognición. El tratamiento puede prevenir la reacumulación de placas durante un período prolongado de tiempo.⁽²³⁾ Aunque fue aprobado, su seguridad y eficacia continúan siendo evaluadas en varios ensayos de fase III, que también investigan posibles efectos secundarios relacionados con el edema del amiloide (ARIA-E).

El lecanemab por su parte se trata también de un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a protofibrillas $a\beta$ solubles con alta afinidad.

Para evaluar su seguridad y eficacia se llevó a cabo un estudio llamado Clarity AD con una duración de 18 meses, multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo y de grupo paralelo con extensión abierta (OLE) en participantes con EA temprana. Se incluyeron 1795 participantes de Core y 1612 participantes con al menos una dosis de lecanemab.⁽²⁴⁾

En el estudio se incluyeron personas de 50 a 90 años con demencia leve o patología amiloide confirmada por tomografía de emisión de positrones amiloides (PET). Los participantes fueron aleatorizados en dos grupos (placebo y lecanemab 10mg/kg quincenal).

Las apariciones de ARIA se monitorean a lo largo del ensayo con imágenes de resonancia magnética.

- ARIA H

En el estudio, ARIA-H fue relativamente frecuente pero rara vez sintomática. El lecanemab no pareció aumentar mucho el riesgo de ARIA-H aislada frente al placebo, y los portadores de ApoE ε4 presentaron mayor riesgo.

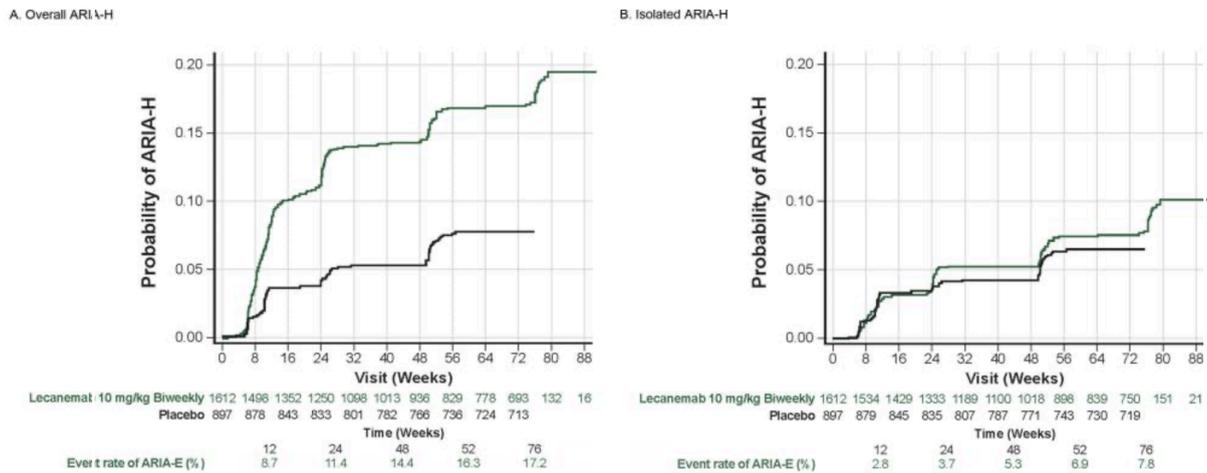


Figura 3. Estudio ARIA-H. Tomado de 24.

- ARIA E

La mayoría de los casos de ARIA-E fueron leves y sin síntomas. Más de la mitad no empeoraron y pudieron seguir el tratamiento. Cuando aparecían síntomas, en casi 8 de cada 10 pacientes se resolvían espontáneamente. El riesgo de eventos graves fue muy bajo. ARIA-E fue más común en los portadores de ApoE ε4, con la mayor frecuencia en homocigotos.

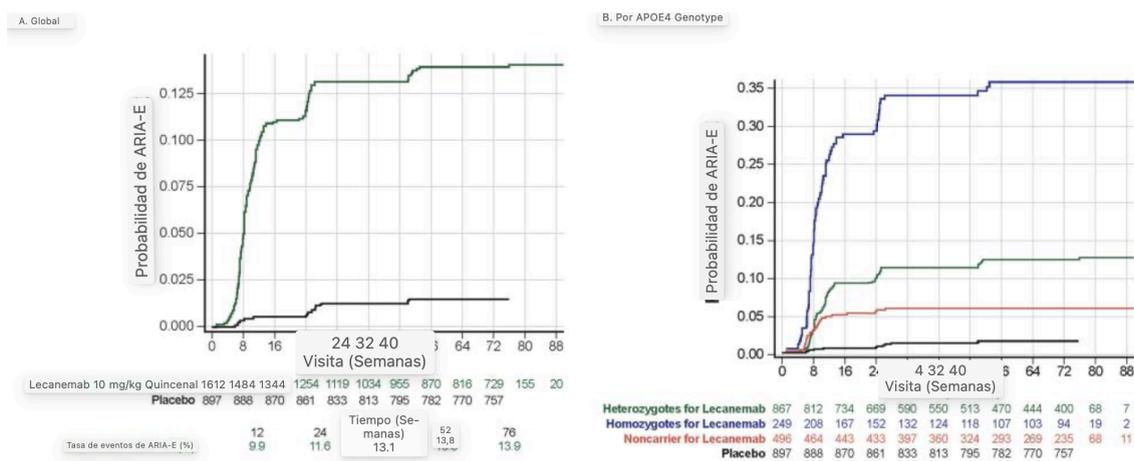


Figura 4. Estudio ARIA-E. Tomado de 24.

Lecanemab demostró una reducción en el amiloide cerebral acompañada de una reducción constante del deterioro clínico en varios puntos finales clínicos en participantes con EA temprana. El lecanemab fue generalmente bien tolerado, siendo los eventos adversos más comunes las reacciones relacionadas con la infusión, ARIA-H, ARIA-E y dolor de cabeza. En el estudio Core, ARIA-E ocurrió con más frecuencia en los participantes tratados con lecanemab que con placebo, pero fue en gran medida radiográficamente leve a moderada, y generalmente ocurrió dentro de los primeros 3-6 meses de tratamiento.⁽²⁴⁾

Además, el ensayo clínico de fase 3 CLARITY AD los análisis de subgrupos revelaron una diferencia significativa en función del sexo, observándose una mayor eficacia en hombres que en mujeres, con una diferencia del 31 %. Para investigar si esta diferencia era atribuible a variaciones naturales en la progresión de la enfermedad o a un evento aleatorio, se realizaron simulaciones basadas en datos reales de pacientes de la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer (ADNI). Los resultados mostraron que una diferencia de sexo de tal magnitud ocurrió de manera aleatoria en solo un 0,12 % de las simulaciones, indicando que la diferencia observada en CLARITY AD probablemente no fue aleatoria. Aunque no se puede concluir que lecanemab sea clínicamente ineficaz en mujeres, los datos sugieren que su efectividad es menor en comparación con los hombres, posiblemente debido a diferencias biológicas relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco.⁽²⁵⁾

Por último, destacar que tanto Lecanemab como donanemab pueden provocar reacciones relacionadas con la infusión, que ocurren en el momento de la infusión, o hasta

varias horas después, causando fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, erupción cutánea, náuseas, vómitos, malestar abdominal y presión arterial elevada. La tasa de cualquier reacción de infusión fue mayor para el lecanemab que para el donanemab (26,5 % frente al 8,7 %).⁽²⁶⁾

c) Inhibidores de NMDA

Los investigadores han descubierto que los receptores de NMDA son cruciales en la transmisión y la plasticidad sinápticas, que se cree que son responsables del aprendizaje y la memoria. Además, se ha descubierto que los NMDAR sinápticos desempeñan un papel fundamental en la protección de las neuronas de factores intrínsecos y extrínsecos que inician el daño neuronal. Por otro lado, cuando los NMDAR fuera de la sinapsis se sobreestiman, pueden disminuir el potencial de la membrana mitocondrial, lo que a su vez puede causar la muerte celular.⁽²⁷⁾

La memantina está indicada en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en sus etapas moderadas a graves. Se utiliza para mejorar la función cognitiva y reducir los síntomas conductuales asociados con la enfermedad.

En 2014, la FDA aprobó una combinación de memantina-donepezil, que ha mostrado resultados superiores en la mejora de la función cognitiva y la condición general del paciente en comparación con el donepezil sólo.⁽²⁸⁾ Algunos efectos secundarios comunes de la memantina incluyen mareos, cefaleas, somnolencia e hipertensión.

8.3 Futuras dianas terapéuticas para frenar la progresión de la Enfermedad de Alzheimer

A pesar de los avances en la comprensión de la EA, los tratamientos actuales siguen siendo mayoritariamente sintomáticos y no detienen su progresión. Por ello, la investigación reciente se ha centrado en identificar nuevas dianas terapéuticas que actúen sobre los mecanismos patológicos subyacentes, como la neuroinflamación, la disfunción de la microglía y la acumulación de proteínas tóxicas como tau. A continuación, se exponen algunos de los enfoques terapéuticos emergentes más prometedores que podrían modificar el curso de la enfermedad.

El TREM2 es un receptor de membrana que se encuentra en células del sistema inmune innato como los macrófagos y especialmente en el cerebro en la microglía. Este receptor tiene un papel clave en la fagocitosis, regulación inflamatoria, supervivencia celular

y detección del daño. En estudios de Asociación del Genoma Completo se encontró que variantes genéticas en este gen afectan a la microglía lo que resulta un factor de riesgo para el desarrollo de la EA. Las mutaciones heterocigoto como la R47H aumenta el riesgo de aparición tardía de 2 a 4 veces, mientras que las mutaciones homocigóticas causan demencia temprana y problemas óseos. Es por esto que la activación del receptor TREM2 se ha propuesto como una estrategia prometedora para modificar la progresión de la EA. Un anticuerpo monoclonal humanizado AL002, ha sido diseñado para dirigirse específicamente a TREM2 y potenciar su función.

El estudio INVOKE-1 (identificado como NCT03635047) fue un ensayo clínico de fase 1, diseñado de manera aleatorizada, doble ciego y controlada con placebo, cuyo objetivo principal fue evaluar el perfil de seguridad, tolerabilidad, inmunogenicidad y los parámetros farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) del anticuerpo monoclonal AL002, desarrollado específicamente para activar el receptor TREM2 en el contexto de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.

El diseño del estudio contempló dos fases diferenciadas. La primera fase consistió en un estudio de dosis única ascendente (SAD, por sus siglas en inglés) que se llevó a cabo en voluntarios sanos. La segunda fase fue un estudio de dosis múltiples (MD) realizado en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Sin embargo, es importante señalar que esta segunda parte fue interrumpida prematuramente y, en consecuencia, no se publicaron resultados oficiales de esa fase.

En la fase SAD, el protocolo incluyó varias cohortes de participantes que recibieron dosis progresivamente mayores de AL002, comenzando desde 0,003 mg/kg y alcanzando hasta 60 mg/kg. Estas cohortes fueron divididas en grupos tratados de forma ciega (comparados contra placebo) y otros de forma abierta. En los grupos abiertos, además, se implementó la toma de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), con el fin de investigar la capacidad del anticuerpo de atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar el sistema nervioso central (SNC). Este enfoque escalonado permitió evaluar progresivamente no solo la seguridad de AL002, sino también su distribución cerebral, aspectos clave antes de plantear su avance hacia estudios clínicos de fases más avanzadas.

Respecto a los criterios de inclusión en la cohorte SAD, se aceptaron hombres y mujeres (siempre que no estuvieran embarazadas), con edades comprendidas entre 18 y 65 años y un peso corporal situado entre 50 y 120 kg. Bajo estas condiciones, el ensayo logró incluir un total de 64 voluntarios sanos, quienes recibieron una única dosis intravenosa de AL002 dentro de los rangos previamente establecidos.

El seguimiento clínico de estos participantes se extendió a lo largo de 12 semanas posteriores a la administración del tratamiento. Durante este periodo, AL002 mostró un buen perfil de tolerabilidad, sin que se reportaran efectos adversos graves atribuibles al fármaco. Los análisis realizados en el LCR evidenciaron que AL002 fue capaz de penetrar el sistema nervioso central, lo que constituyó un hallazgo relevante para confirmar su mecanismo de acción propuesto. Además, se observó una reducción en los niveles de sTREM2 (fragmento soluble del receptor TREM2), considerado un biomarcador de activación microglial, lo que sugiere que AL002 logró modular directamente la actividad de este receptor.

De manera complementaria, también se documentó un incremento en otros biomarcadores asociados a la activación microglial, como SPP1 (osteopontina), CSF1R (receptor del factor estimulante de colonias 1) y IL1RN (antagonista del receptor de interleucina 1). Estos cambios apoyan la hipótesis de que AL002 promueve una respuesta inmunitaria protectora en el cerebro, una estrategia de particular interés en la búsqueda de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad de Alzheimer.⁽²⁹⁾

Además de las estrategias dirigidas a potenciar la función de la microglía mediante la activación del receptor TREM2, también se están investigando enfoques terapéuticos centrados en la reducción directa de las proteínas patológicas implicadas en la progresión de la EA. Un ejemplo destacado es BIIB080, un oligonucleótido antisentido diseñado específicamente para inhibir la síntesis de tau (MAPT), cuya acumulación hiperfosforilada se asocia estrechamente con el deterioro cognitivo en la enfermedad.

En un ensayo clínico aleatorizado de fase 1b, BIIB080 fue administrado por vía intratecal en pacientes con EA leve y mostró una reducción dependiente de la dosis en los niveles de tau total (t-tau) y tau fosforilada (p-tau181) en líquido cefalorraquídeo, así como una menor acumulación de tau cerebral medida mediante PET. Estos efectos se mantuvieron a lo largo del seguimiento en la fase de extensión del estudio, sin comprometer la seguridad del tratamiento. Esta estrategia representa un enfoque complementario al de la modulación microglial, orientado a interferir directamente con la cascada patológica de tau, abriendo así nuevas posibilidades para terapias combinadas o personalizadas en el tratamiento de la EA.⁽³⁰⁾

Otra vía terapéutica en investigación se centra en bloquear la toxicidad inducida por los oligómeros de amiloide beta (A β), considerados formas altamente neurotóxicas implicadas en la disfunción sináptica. CT1812 es una molécula pequeña capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y actuar sobre las sinapsis neuronales, donde previene la unión

y promueve el desplazamiento de los oligómeros de beta-amiloide ($A\beta$), formas altamente tóxicas implicadas en la disfunción sináptica.⁽³¹⁾ En un estudio clínico de fase 1/2 en pacientes con EA leve a moderada, aunque no se observaron cambios significativos en biomarcadores de imagen sináptica ni en medidas cognitivas tras 24 semanas de tratamiento, sí se detectaron señales de preservación del volumen cerebral en regiones clave como la corteza prefrontal e hipocampal. Estos hallazgos, junto a su buena tolerabilidad, respaldan la continuación del desarrollo clínico de CT1812 como una posible intervención modificadora de la enfermedad.⁽³²⁾

Finalmente, se están empleando en los últimos años los biomarcadores sanguíneos como herramienta menos invasiva y más accesible para el seguimiento de la enfermedad.

En un ensayo clínico de fase II se observó que cuando los niveles de pTAU fosforilada en sangre (pTAU181) aumentan es muy probable que el paciente presente Alzheimer y no otra demencia. Sin embargo, los niveles de $a\beta$ no son muy variables en la sangre, por lo que no serían buenos biomarcadores para hacer un seguimiento de la progresión de la enfermedad. En este estudio se vio que el grupo H (alto pTAU181) frente a grupo L (bajo pTAU181) progresaban clínicamente peor, es decir, presentaban un deterioro mayor.⁽³³⁾

En la siguiente tabla se presenta una comparación entre ambos biomarcadores, destacando las ventajas del uso de p-tau181 como marcador plasmático más robusto y específico para la EA:

Tabla 3. Comparativa entre p-TAU181 y $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ en plasma		
Característica	p-Tau181	$A\beta_{42}/A\beta_{40}$
Tipo de alteración reflejada	Fosforilación de Tau	Depósito de placas amiloides
Especificidad para EA	Alta	Moderada
Sensibilidad diagnóstica	Alta	Media
Correlación con deterioro cognitivo	Alta	Variable
Fiabilidad en plasma	Alta	Baja (afectada por factores periféricos)

9. CONCLUSIONES

A partir del análisis realizado, se concluye que las células T desempeñan un papel complejo y dual en la fisiopatología de la EA. En condiciones normales, su presencia en el SNC es limitada debido a la acción de la BHE; sin embargo, durante el envejecimiento y en el contexto patológico de la EA, la permeabilidad de esta barrera se ve comprometida, permitiendo la infiltración de células inmunitarias periféricas, entre ellas las células T.

Estas células, en especial las subpoblaciones CD8+ y Th17, contribuyen al mantenimiento de un entorno proinflamatorio mediante la liberación de citoquinas como IL-17, IL-6, IL-1 β y TNF- α . Esta respuesta promueve la activación de la microglía y los astrocitos, lo que a su vez favorece la acumulación de beta-amiloide y la formación de ovillos de Tau hiperfosforilada, principales marcadores neuropatológicos de la EA. Además, se ha observado que la activación de proteínas inflamatorias como la Gasdermina D facilita la entrada de células T al cerebro y agrava el deterioro cognitivo.

A pesar de estos efectos negativos, algunos estudios sugieren que determinadas poblaciones de células T pueden ejercer funciones protectoras, como la activación de microglía mediada por IFN- γ , que contribuye a la eliminación de A β . No obstante, el equilibrio entre estas respuestas beneficiosas y patológicas parece depender del contexto molecular, la etapa de la enfermedad y la interacción con otros elementos del sistema inmune.

En cuanto al segundo objetivo se concluye que actualmente los tratamientos disponibles para la enfermedad de Alzheimer no ofrecen una cura definitiva, sino que se centran en aliviar los síntomas y ralentizar temporalmente la progresión de la enfermedad. Los principales tratamientos farmacológicos sintomáticos incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa como el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina, así como el antagonista del receptor NMDA, memantina. Estos fármacos actúan incrementando la disponibilidad de acetilcolina o modulando la excitotoxicidad del glutamato, mejorando así la transmisión sináptica. Sin embargo, su eficacia se limita a fases concretas de la enfermedad y no modifican los procesos neurodegenerativos subyacentes.

En cuanto a las terapias emergentes, los anticuerpos monoclonales lecanemab y donanemab han mostrado resultados prometedores en la reducción del depósito de placas amiloides y en la ralentización del deterioro cognitivo en fases tempranas de la enfermedad. A pesar de haber sido aprobados recientemente por la FDA, estos tratamientos aún están

siendo evaluados en estudios clínicos de fase III debido a la aparición de efectos adversos asociados, como las anomalías relacionadas con la infusión (ARIA-E y ARIA-H) y reacciones sistémicas. Además, factores individuales como el genotipo ApoE ϵ 4 y el sexo parecen influir en la eficacia y seguridad de estos fármacos, lo que refuerza la necesidad de un enfoque más personalizado en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer.

Por último, del tercer objetivo se sacan varias conclusiones principales. La necesidad de desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad ha impulsado la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas que actúen sobre los mecanismos patológicos fundamentales de la EA, más allá del enfoque tradicional en el sistema colinérgico o la acumulación de amiloide. Entre estas nuevas estrategias destacan aquellas dirigidas a la modulación de la microglía, la reducción de proteínas tóxicas como tau, la protección sináptica frente a oligómeros de A β y el uso de biomarcadores plasmáticos para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

Una de las más prometedoras se basa en la activación del receptor TREM2, una proteína expresada en microglía que participa en la fagocitosis y la respuesta inmunitaria en el sistema nervioso central. El anticuerpo monoclonal humanizado AL002, diseñado para potenciar la función de TREM2, ha mostrado un perfil favorable de seguridad y capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica en ensayos clínicos de fase 1. Además, su administración se asoció con cambios en biomarcadores de activación microglial, lo que respalda su potencial como terapia modificadora de la EA.

Otra estrategia en investigación avanzada es el uso de oligonucleótidos antisentido, como BIIB080, dirigidos a reducir la síntesis de tau. Este enfoque ha demostrado eficacia en la disminución de los niveles de tau total y fosforilada en líquido cefalorraquídeo, así como una reducción de la carga de tau cerebral en estudios de imagen, manteniendo un buen perfil de seguridad.

Asimismo, compuestos como CT1812, que interfieren con la toxicidad sináptica inducida por oligómeros de A β , ofrecen una vía complementaria de tratamiento. Aunque sus efectos clínicos aún son preliminares, los resultados de neuroimagen sugieren una posible preservación estructural del cerebro, lo que justifica su evaluación en ensayos más amplios.

Finalmente, el uso de biomarcadores plasmáticos como p-Tau181 está revolucionando el campo del diagnóstico y seguimiento de la EA. Su alta especificidad y sensibilidad, junto con su viabilidad en muestras periféricas, lo convierten en una herramienta prometedora

para la detección precoz y la estratificación de pacientes, superando en eficacia a otros biomarcadores como la razón A β 42/A β 40 en plasma.

En conjunto, estos enfoques emergentes representan un cambio de paradigma hacia terapias más personalizadas y dirigidas a mecanismos patológicos específicos, con el potencial de alterar de forma significativa el curso clínico de la enfermedad de Alzheimer en el futuro.



10. BIBLIOGRAFÍA

1. Rex N, Melk A, Schmitt R. Cellular senescence and kidney aging. *Clin Sci (Lond)*. 2023 Dec 22;137(24):1805-1821. doi: 10.1042/CS20230140. PMID: 38126209; PMCID: PMC10739085.
2. Gao Y, Lu Y, Liang X, et al. T-Cell Senescence in Neurodegenerative Disease: Pathogenesis and Potential Therapeutic Targets. *Cells*. 2024 Apr 25;13(9):749. doi: 10.3390/cells13090749. PMID: 38727285; PMCID: PMC11083511.
3. Lopez-Lee C, Torres ERS, Carling G, Gan L. Mechanisms of sex differences in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2024 Apr 17;112(8):1208-1221. doi: 10.1016/j.neuron.2024.01.024. Epub 2024 Feb 22. PMID: 38402606; PMCID: PMC11076015.
4. National Institute on Aging. Causa de la enfermedad de Alzheimer. National Institute on Aging. [citado 2025 Mar 9]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/enfermedad-alzheimer/causa-enfermedad-alzheimer>
5. Alzheimer CEAFA [Internet]. Alzheimer, la enfermedad; [consultado el 1 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.ceafa.es/es/el-alzheimer/la-enfermedad-alzheimer>
6. Alzfae - Fundación Alzheimer España [Internet]. ¿Qué es el Alzheimer? - Síntomas, Diagnóstico - Alzfae; [consultado el 1 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://alzfae.org/el-alzheimer/>.
7. Jaqua EE, Tran MN, Hanna M. Alzheimer Disease: Treatment of Cognitive and Functional Symptoms. *Am Fam Physician*. 2024 Sep;110(3):281-293. PMID: 39283851.
8. National Institute on Aging. Cómo se trata la enfermedad de Alzheimer. National Institute on Aging [Internet]. 2025 [citado 9 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/cuidado-medico-enfermedad-alzheimer/como-se-trata-enfermedad-alzheimer>
9. Alzheimer's Association. Tratamientos para la enfermedad de Alzheimer. Alzheimer's Association [Internet]. 2025 [citado 9 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.alz.org/es-mx/alzheimer-demencia/tratamientos>
10. Ruiz-Fernández I, Sánchez-Díaz R, Ortega-Sollero E, Martín P. Update on the role of T cells in cognitive impairment. *Br J Pharmacol*. 2024 Mar;181(6):799-815. doi: 10.1111/bph.16214. Epub 2023 Sep 2. PMID: 37559406.

11. Ma YZ, Cao JX, Zhang YS, et al. T Cells Trafficking into the Brain in Aging and Alzheimer's Disease. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2024 Aug 24;19(1):47. doi: 10.1007/s11481-024-10147-5. PMID: 39180590.
12. Gao Y, Lu Y, et al. CD4+ T-Cell Senescence in Neurodegenerative Disease: Pathogenesis and Potential Therapeutic Targets. *Cells*. 2024 Apr 25;13(9):749. doi: 10.3390/cells13090749. PMID: 38727285; PMCID: PMC11083511.
13. Wyatt-Johnson SK, Kersey HN, Brutkiewicz RR. Enrichment of liver MAIT cells in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol*. 2024 May 15;390:578332. doi: 10.1016/j.jneuroim.2024.578332. Epub 2024 Mar 21. PMID: 38537322; PMCID: PMC11382344.
14. Rui W, Wu Y, Yang Y, et al. Myeloid gasdermin D drives early-stage T cell immunity and peripheral inflammation in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2024 Oct 19;21(1):266. doi: 10.1186/s12974-024-03255-9. PMID: 39427168; PMCID: PMC11491014.
15. Panwar A, Rentsendorj A, Jhun M, et al. Antigen-specific age-related memory CD8 T cells induce and track Alzheimer's-like neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024 Jul 16;121(29):e2401420121. doi: 10.1073/pnas.2401420121. Epub 2024 Jul 12. PMID: 38995966; PMCID: PMC11260139.
16. Qiu C, Zhang D, Wang M, et al. Peripheral Single-Cell Immune Characteristics Contribute to the Diagnosis of Alzheimer's Disease and Dementia With Lewy Bodies. *CNS Neurosci Ther*. 2025 Jan;31(1):e70204. doi: 10.1111/cns.70204. PMID: 39754303; PMCID: PMC11702477.
17. Reyes-Reyes EM, Brown J, Trial MD, et al. Vivaria housing conditions expose sex differences in brain oxidation, microglial activation, and immune system states in aged hAPOE4 mice. *Exp Brain Res*. 2024 Mar;242(3):543-557. doi: 10.1007/s00221-023-06763-x. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38206365; PMCID: PMC10894770.
18. Łażewska D, Zaręba P, Godyń J, et al. Biphenylalkoxyamine Derivatives-Histamine H3 Receptor Ligands with Butyrylcholinesterase Inhibitory Activity. *Molecules*. 2021 Jun 11;26(12):3580. doi: 10.3390/molecules26123580. PMID: 34208297; PMCID: PMC8231170.
19. Angelova VT, Stoyanov BP, Simeonova R. New Insights into the Development of Donepezil-Based Hybrid and Natural Molecules as Multi-Target Drug Agents for Alzheimer's Disease Treatment. *Molecules*. 2024 Nov 11;29(22):5314. doi: 10.3390/molecules29225314. PMID: 39598703; PMCID: PMC11596391.
20. Moss DE, Perez RG. The phospho-tau cascade, basal forebrain neurodegeneration, and dementia in Alzheimer's disease: Anti-neurodegenerative benefits of

- acetylcholinesterase inhibitors. *J Alzheimers Dis.* 2024 Dec;102(3):617-626. doi: 10.1177/13872877241289602. Epub 2024 Nov 12. PMID: 39533696.
21. Zhang Y, Chen J, Li Y, et al. Disease-modifying therapies for Alzheimer's disease: Clinical trial progress and opportunity. *Ageing Res Rev.* 2025 Jan;103:102595. doi: 10.1016/j.arr.2024.102595. Epub 2024 Nov 22. PMID: 39581354.
22. Jin M, Noble JM. What's in It for Me? Contextualizing the Potential Clinical Impacts of Lecanemab, Donanemab, and Other Anti- β -amyloid Monoclonal Antibodies in Early Alzheimer's Disease. *eNeuro.* 2024 Sep 27;11(9):ENEURO.0088-24.2024. doi: 10.1523/ENEURO.0088-24.2024. PMID: 39332901; PMCID: PMC11439562.
23. Song T, Wang Y, Silverglate BD, Grossberg GT. Pharmacokinetic evaluation of donanemab for the treatment of Alzheimer's. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2024 Jun;20(6):411-417. doi: 10.1080/17425255.2024.2357637. Epub 2024 May 20. PMID: 38758223.
24. Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2024 May 10;16(1):105. doi: 10.1186/s13195-024-01441-8. Erratum in: *Alzheimers Res Ther.* 2024 Jul 10;16(1):159. doi: 10.1186/s13195-024-01507-7. PMID: 38730496; PMCID: PMC11084061.
25. Andrews D, Ducharme S, Chertkow H, et al ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The higher benefit of lecanemab in males compared to females in CLARITY AD is probably due to a real sex effect. *Alzheimers Dement.* 2025 Jan;21(1):e14467. doi: 10.1002/alz.14467. PMID: 39887549; PMCID: PMC11779744.
26. Smith EE, Phillips NA, Feldman HH, et al Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging Investigators. Use of lecanemab and donanemab in the Canadian healthcare system: Evidence, challenges, and areas for future research. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025 Mar;12(3):100068. doi: 10.1016/j.tjpad.2025.100068. Epub 2025 Jan 31. PMID: 39893139.
27. Rafe MR, Saha P, Bello ST. Targeting NMDA receptors with an antagonist is a promising therapeutic strategy for treating neurological disorders. *Behav Brain Res.* 2024 Aug 24;472:115173. doi: 10.1016/j.bbr.2024.115173. Epub 2024 Aug 3. PMID: 39097148.
28. Angelova VT, Stoyanov BP, Simeonova R. New Insights into the Development of Donepezil-Based Hybrid and Natural Molecules as Multi-Target Drug Agents for Alzheimer's Disease Treatment. *Molecules.* 2024 Nov 11;29(22):5314. doi: 10.3390/molecules29225314. PMID: 39598703; PMCID: PMC11596391.
29. Long H, Simmons A, Mayorga A, et al. Preclinical and first-in-human evaluation of AL002, a novel TREM2 agonistic antibody for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res*

- Ther. 2024 Oct 23;16(1):235. doi: 10.1186/s13195-024-01599-1. PMID: 39444037; PMCID: PMC11515656.
30. Edwards AL, Collins JA, Junge C, et al Exploratory Tau Biomarker Results From a Multiple Ascending-Dose Study of BIIB080 in Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023 Dec 1;80(12):1344-1352. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.3861. PMID: 37902726; PMCID: PMC10616768.
 31. Lizama BN, North HA, Pandey K, et al An interim exploratory proteomics biomarker analysis of a phase 2 clinical trial to assess the impact of CT1812 in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2024 Sep;199:106575. doi: 10.1016/j.nbd.2024.106575. Epub 2024 Jun 22. PMID: 38914170.
 32. van Dyck CH, Mecca AP, O'Dell RS, et al A pilot study to evaluate the effect of CT1812 treatment on synaptic density and other biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2024 Jan 25;16(1):20. doi: 10.1186/s13195-024-01382-2. PMID: 38273408; PMCID: PMC10809445.
 33. Taylor J, Jaros M, Chen C, Harrison J, Hilt D. Plasma pTau181 Predicts Clinical Progression in a Phase 2 Randomized Controlled Trial of the 11 β -HSD1 Inhibitor Xanamem® for Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2024;100(1):139-150. doi: 10.3233/JAD-231456. PMID: 38848180; PMCID: PMC11307031.
 34. Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein Cell.* 2025 Feb 1;16(2):83-120. doi: 10.1093/procel/pwae026. PMID: 38733347; PMCID: PMC11786724.