

# LA MALALTIA D'ALZHEIMER

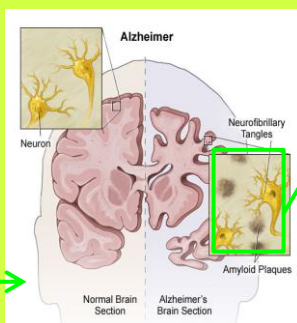
Carlos A. Calafí

Grau en Biotecnologia - Universitat Autònoma de Barcelona

La malaltia d'Alzheimer (AD) és una malaltia neurodegenerativa de la que encara no s'ha trobat la causa, i no es pot fer, per tant, una prevenció. Es coneixen dues variants: el familiar, que apareix entre els 30 i els 60 anys (incidència: 1-6%); i l'espòradic, que apareix després dels 60 anys (incidència: 90%). Aquesta revisió tracta d'explicar la bioquímica coneguda de la malaltia, així com de donar una visió farmacològica sobre les molècules que s'estan provant per a tractar la malaltia. Avui dia es creu que l'AD és una malaltia complexa causada per la unió de dues patologies principals: els *neurofibrillary tangles* (NFTs) intracel·lulars i les plaques amiloides, provinents de l'agregació de pèptids  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), que formen plaques amiloides extracel·lulars. Les vies de tractament són la medicina pal·liativa, que només tracta la simptomatologia, i les *disease modifying drugs*, que intenten detenir l'avenç de la malaltia mitjançant una acció directa contra el focus de la malaltia.

## Aspectes bàsics

- Simptomatologia: desordres amnèsics progressius, dificultat en la parla, en la rutina diària i en les relacions socials
- Factor de risc: edat
- Causa: desconeguda; s'atribueix a **dos hallmarks**



Plaques amiloides i cabdells neurofibril·lars<sup>1</sup>

## Causes bioquímiques de la malaltia

- Plaques amiloides:
  - APP  $\rightarrow$   $\beta$ -secretase  $\rightarrow$   $A\beta$
- Neurofibrillary tangles:
  - Tau  $\rightarrow$  GSK3 $\beta$ , CDK5, MARK  $\rightarrow$  PHFs
- Cicle del glutamat alterat: concentració **elevada**
- Cicle de l'acetilcolina alterat: concentració **baixa**

**Conseqüències:**

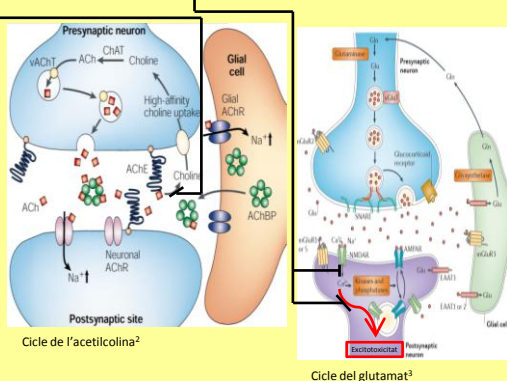
- Inhibició proteosoma
- Activació quinasas de tau
- Estrès oxidatiu
- Altera cicle del glutamat (augment del  $Ca^{2+}$ )

**Conseqüències:**

- Axons deformats (acumul de proteïnes)
- Estrès oxidatiu
- Neurodegeneració

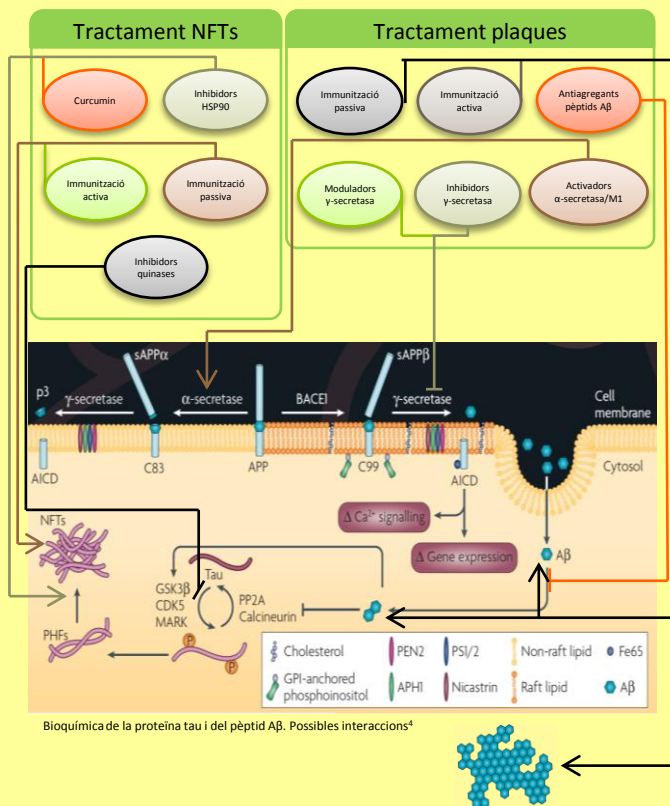
## Medicina pal·liativa

- **Anticolinesteràsics** tacrine, donepezil, galantamine i rivastigmine
- **Antagonistes NMDAR** memantine



## Disease modifying drugs

- Es mira de tractar els dos *hallmarks* de la malaltia: **NFTs i plaques amiloides**



## Conclusions

- La malaltia d'Alzheimer és molt complexa: tant el pèptid  $A\beta$  com la proteïna tau i el glutamat tenen un paper important en la malaltia, i interaccionen entre ells.
- Els tractaments que tracten la manca d'acetilcolina no aturen l'avenç de la malaltia. Els tractaments de la categoria *disease modifying drugs* no semblen ser gaire efectius, s'han de buscar de nous.
- Els tractaments provats no reverteixen la malaltia, ja que aquesta és diagnòstica i tracta massa tard, quan la massa neuronal perduda és elevada.

## Bibliografia

- 1 - Healthcare: Alzheimer's disease. Disponible a: <http://healthcare.utah.edu/healthlibrary/related/doc.php?type=85&id=P00772> (consultat el 30/05/2014)
- 2 - López, J. C., 2001. Crystal-clear glia-neuron interactions. Disponible a: [www.nature.com/reviews/neuro](http://www.nature.com/reviews/neuro) (consultat el 08/05/2014)
- 3 - Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S., Sanacora, G., 2012. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Neurosci*. 13:22-37
- 4 - LaFerla, F. M., 2008. Amyloid- $\beta$  and tau in Alzheimer's disease. Disponible a: [www.nature.com/nrn/posters/index.html](http://www.nature.com/nrn/posters/index.html) (consultat el 22/04/2014)