

monografía
ciclo de
conferencias y debates en

ciencias

16.^a edición

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES
SPRINGER NATURE



**CONQUISTANDO
LA DEMENCIA:**
avances médicos
e implicaciones sociales

CONQUERING DEMENTIA:
medical advances
and social implications



FUNDACIÓN
RAMÓN ARECES

SPRINGER NATURE

monografía
ciclo de
conferencias y debates en

ciencias

16.^a edición

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

SPRINGER NATURE



**CONQUISTANDO
LA DEMENCIA:**
avances médicos
e implicaciones
sociales

**CONQUERING
DEMENTIA:**
medical advances
and social implications

Jueves, 15 de febrero de 2024

Thursday February 15, 2024



FUNDACIÓN
RAMÓN ARECES

SPRINGER NATURE

© Fundación Ramón Areces
Vitruvio, 5 - 28006 Madrid (España)
www.fundacionareces.es

© 2024 Springer Healthcare Ibérica, part of Springer Nature group
Rosario Pino, 14 - 4ª planta
28020 Madrid (España)
Tel.: +34 91 555 40 62
www.springerhealthcare.com
www.springernature.com

Depósito legal: M-15935-2024
ISBN: 978-84-09-49783-6
Impreso en España – Printed in Spain



ÍNDICE

CONQUISTANDO LA DEMENCIA: avances médicos e implicaciones sociales

PRESENTACIÓN

Emilio Bouza Santiago	5
Soledad Santos Suárez	6

INTRODUCCIÓN

Erika Pastrana	7
----------------	---

CONFERENCIAS

FASES TEMPRANAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS

Prof. Bart de Strooper	10
------------------------	----

BIOMARCADORES PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: INVESTIGACIÓN, CLÍNICA Y ENSAYOS CLÍNICOS

Dra. Gemma Salvadó	15
--------------------	----

NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Dr. Alberto Lleó	21
------------------	----

¿QUÉ EVIDENCIA HAY SOBRE LA PREVENCIÓN DE LA DEMENCIA?

Dra. Gill Livingston	27
----------------------	----

DEBATE

Prof. Bart de Strooper, Dra. Gemma Salvadó, Dr. Alberto Lleó y Dra. Gill Livingston con la moderación de Erika Pastrana	33
---	----

CELLULAR THERAPIES: new opportunities offered by genetic engineering and immunotherapy

PRESENTATION

Emilio Bouza Santiago	37
Soledad Santos Suárez	38

INTRODUCTION

Erika Pastrana	40
----------------	----

LECTURES

EARLY STAGES OF ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER DEMENTIA

Prof. Bart de Strooper	42
------------------------	----

BIOMARKERS FOR ALZHEIMER'S DISEASE: RESEARCH, CLINICS AND CLINICAL TRIALS

Dr. Gemma Salvadó	47
-------------------	----

NEW BIOLOGICAL THERAPIES FOR ALZHEIMER'S DISEASE

Dr. Alberto Lleó	52
------------------	----

WHAT IS THE EVIDENCE ON THE PREVENTION OF DEMENTIA?

Dra. Gill Livingston	58
----------------------	----

DEBATE

Prof. Bart De Strooper, Dr. Gemma Salvadó, Dr. Alberto Lleó and Dr. Gill Livingston, moderated by Erika Pastrana	63
--	----



Presentación

Esta es la decimosexta edición de un ciclo de conferencias que tiene una consolidada trayectoria, una actividad que se desarrolla en colaboración con Springer Nature, que es la responsable de proponer a la Fundación Ramón Areces una serie de temas de actualidad e interés con la finalidad de seleccionar cada año el más adecuado para discutir en este foro.

En esta ocasión, ha habido unanimidad a la hora de escoger el tema de debate de este año, apostando por la demencia. Es un tema que nos preocupa a todos. Y es que, a diferencia de otras enfermedades, en este caso generalmente el paciente no acude por decisión propia a la consulta para pedir ayuda por este trastorno, sino que casi siempre esta visita viene propiciada por sus familiares; se trata, sin duda, de una enfermedad que habitualmente detectan los demás.

Nos enfrentamos a un síndrome, no a una enfermedad, es decir, luchamos contra un conjunto de manifestaciones clínicas comunes a varias enfermedades. Dentro de las demencias, la enfermedad de Alzheimer es la que cuenta actualmente con un mayor protagonismo, ya que supone aproximadamente un 60% de todas las demencias; sin embargo, no es el único trastorno que nos ocupa y preocupa dentro de las denominadas demencias.

Es un momento idóneo para abordar en este foro las demencias, ya que estamos divisando la luz al final del túnel. Contamos con nuevos recursos y posibilidades diagnósticas, así como con esperanzadores tratamientos, fruto de una ardua e intensa investigación básica y clínica.

Emilio Bouza Santiago
Presidente del Consejo Científico
Fundación Ramón Areces, Madrid, España



Al revisar los años que llevamos organizando estas jornadas, cabe pensar que nos vamos a quedar sin temáticas o que nuestro formato se podría quedar obsoleto. Sin embargo, cada año volvemos a tener el auditorio lleno; y no solo eso, sino que ahora, además, es posible seguirlas en *streaming* desde cualquier lugar del planeta.

En el equipo de Springer Nature creemos que la clave está en seguir poniendo al alcance del público científico y no científico temáticas que nos acerquen a los avances de investigadores en aspectos que preocupan a la sociedad, como las enfermedades neurodegenerativas que hoy revisitamos con la demencia, o la inteligencia artificial y los sensores biomiméticos que vimos hace unos años. Es para nosotras una gran satisfacción poder continuar esta colaboración y, con ello, contribuir a la importante misión de Springer Nature y de la Fundación Ramón Areces de divulgar la vanguardia científica tanto de fuera como de dentro de nuestras fronteras.

Un año más, agradecemos a la Fundación Ramón Areces la oportunidad de colaborar en estas conferencias y damos las gracias a su Comité Científico, representado por el profesor Emilio Bouza, por su elección tan certera de las temáticas tratadas. Expresamos también nuestra gratitud al Director General de la Fundación, el Sr. Raimundo Pérez-Hernández y Torra, y al Sr. Manuel Azcona, Director de Comunicación, la confianza depositada en nosotros para seguir organizando estas jornadas a lo largo de los años.

Mi tía Esperanza era una cocinera fantástica; en las reuniones familiares, sus sobrinos siempre esperábamos que trajera alguno de sus exquisitos platos o de sus postres deliciosos; sin embargo, desde hace unos meses hay que estar pendiente de ella cuando entra en la cocina, poco a poco se le van olvidando esas maravillosas recetas... La madre de mi amiga Rosa olvidó que tenía hijos, y al mayor de ellos, a Fernando, le llamaba el tío Luis. Como ellas, muchas mujeres y muchos hombres en el mundo sufren demencia, con cifras que se espera que se tripliquen para el año 2025. Muchos estamos viviendo cómo la demencia no solo afecta a los pacientes, sino que también interfiere en la vida de los que les rodean. El enorme impacto social de estas enfermedades ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a elaborar un plan de acción global para paliar sus efectos, el primer plan de este tipo que se propone para una enfermedad no contagiosa.

Este año, el título de las jornadas es “Conquistando la demencia”. Hemos usado el gerundio porque sabemos que en los últimos años se ha avanzado bastante, pero aún nos queda mucho camino por recorrer. Desde Springer Nature, nuestro compromiso con el estudio de la demencia se materializa en la publicación durante 2023 de más de 180 libros y cerca de 11.000 artículos dedicados a este tema, y la publicación de revistas como *Nature Aging* o la ya veterana *Drugs&Aging*, con más de 30 años de andadura.

La segunda parte del título es “Avances médicos e implicaciones sociales”, porque somos conscientes del extenso recorrido y del gran impacto de la demencia. El profesor Bart de Strooper nos acerca los últimos avances en cuanto a las etapas más tempranas y las bases moleculares que poco a poco se van conociendo; todo ello podrá ayudar a diseñar mejores estrategias de tratamiento en el futuro. En el plano del diagnóstico, Gemma Salvadó, una de nuestras investigadoras nacionales más punteras, nos explica los avances que se están realizando en cuanto a los biomarcadores detectables en sangre y en otros fluidos, que facilitarán un diagnóstico más preciso de estas enfermedades. Adentrándonos ya en el tratamiento, Alberto Lleó muestra los últimos avances con tratamientos biológicos para estadios tempranos de la enfermedad. Por último, abordamos también cómo prevenir la demencia con acciones al alcance de todos; Gill Livingston nos muestra los resultados de sus programas preventivos, que han dado resultados muy esperanzadores y que incluso han inspirado cambios en la política sanitaria de algunos países.

Soledad Santos

Directora Editorial Iberia y Latinoamérica
Springer Healthcare, a Springer Nature business



introducción



Erika Pastrana

Directora Editorial de *Nature Journals*
Nueva York, EE.UU.

Erika Pastrana es licenciada en Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid y se doctoró en Neurociencia en la Universidad Autónoma de Madrid, donde investigó los mecanismos que promueven la regeneración axonal en modelos animales de lesiones del sistema nervioso. Tras su tesis doctoral, Erika realizó su trabajo posdoctoral durante cuatro años en la Universidad de Columbia, en Nueva York, estudiando la neurogénesis y los mecanismos de progresión de linaje neuronal en ratones adultos.

Comenzó su carrera editorial en 2010 como redactora en *Nature Methods*, donde se encargó del área de las neurociencias, trasladándose en marzo de 2014 a la revista *Nature Communications* como Team Manager. En abril de 2017 comenzó como Executive Editor dentro de la división de *Nature Research Journals* y, en 2019, como Editorial Director de las revistas *Nature*, siendo responsable de la gestión y la dirección editorial de ciencias aplicadas y química, que incluyen *Nature Biotechnology*, *Nature Medicine*, *Nature Biomedical Engineering*, entre otras, y más recientemente de *Nature Electronics*, *Nature Mental Health* y *Nature Machine Intelligence*.

Erika forma parte del equipo directivo de *Nature Research* y es responsable del desarrollo y la aplicación de nuevas políticas editoriales, prácticas y flujos de trabajo.



Introducción

En este ciclo de conferencias tenemos la posibilidad de aprender de expertos nacionales e internacionales que nos aproximan los avances científicos, clínicos y sociales más sobresalientes. En este caso, se pone el foco en la demencia, que se ha erigido en uno de los desafíos sanitarios mayores de nuestro siglo. Uno de los aspectos más devastadores de esta enfermedad es apreciar cómo, poco a poco y de manera paulatina y casi invisible, va barriendo algunas de las características fundamentales que tiene el ser humano: los recuerdos, el ánimo, la confianza en uno mismo, la autosuficiencia.

Las cifras de la demencia no son nada positivas. El número de personas que sufren alguna de estas enfermedades a nivel mundial está por encima de los 55 millones, superando ya las tasas de prevalencia del cáncer. La enfermedad de Alzheimer, que constituye el 60% de los casos de demencia, está presente ya en aproximadamente un 10% de las personas mayores de 65 años y en un 50% de las personas que sobrepasan los 85 años. Dadas estas cifras, no cabe duda de que prácticamente todos, de una forma directa o indirecta, vamos a sufrir las consecuencias de esta enfermedad.

Sin embargo, y aunque las cifras son escalofriantes, se abre una ventana a la esperanza. Una buena noticia es que se calcula que hasta un 35% de los casos de demencia se pueden prevenir con mejoras en la educación, en la gestión de las enfermedades cardiovasculares, en los hábitos de vida y ejercicio, etc. También es muy esperanzador comprobar cómo en los últimos años se han ido aprobando nuevas terapias que, por fin, están consiguiendo la reducción de los devastadores síntomas cognitivos de esta enfermedad. Y, por último, y no menos importante, se están registrando asimismo importantes progresos en el campo de los biomarcadores de la enfermedad, de forma que es posible detectarla más precozmente. Para dar a conocer algunos de estos avances, contamos en este encuentro con expertos mundiales que están liderando estas investigaciones.

conferencias

→ FASES TEMPRANAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS

Prof. Bart de Strooper

Profesor de Medicina Molecular de KU Leuven y VIB (Bélgica) y Profesor Investigador en Demencia del University College London (Reino Unido)

→ BIOMARCADORES PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: INVESTIGACIÓN, CLÍNICA Y ENSAYOS CLÍNICOS

Dra. Gemma Salvadó

Unidad de Investigación de la Clínica sobre Memoria. Departamento de Ciencias Clínicas de Malmö, Lund University, Lund (Suecia)

→ NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Dr. Alberto Lleó

Director del Departamento de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (España)

→ ¿QUÉ EVIDENCIA HAY SOBRE LA PREVENCIÓN DE LA DEMENCIA?

Dra. Gill Livingston

Departamento de Salud Mental en personas de edad avanzada del University College London (Reino Unido)



Fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Prof. Bart de Strooper

Profesor de Medicina Molecular de KU Leuven y VIB (Bélgica) y Profesor Investigador en Demencia del University College London (Reino Unido)

Bart de Strooper es fundador del UK-Dementia Research Institute y fue su director desde octubre de 2016 hasta junio de 2023. La investigación de Bart de Strooper se centra en dilucidar los mecanismos subyacentes a las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Sus principales hallazgos son la identificación de las γ -secretasas (proteasas intramembrana) y su papel en la proteólisis de la proteína precursora amiloide y Notch. Su grupo ha trabajado en micro-ARN, mitocondrias y, más recientemente, en el papel de los distintos tipos de células cerebrales en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Se licenció en Medicina en 1985 y se doctoró en 1991 por la KU Leuven. Realizó sus estudios posdoctorales en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular en Heidelberg, Alemania. En 2018, Bart de Strooper, junto con John Hardy, Christian Haass y Michel Goedert, fue galardonado con el Brain Prize por su investigación pionera sobre las bases genéticas y moleculares de la enfermedad de Alzheimer, y ese mismo



Bart de Strooper

año también recibió el European Grand Prix for Research (Francia). Es miembro electo de la *European Molecular Biology Organization* y de las academias de medicina del Reino Unido y de Estados Unidos.

En primer lugar, el profesor De Strooper agradeció la invitación a participar en estas conferencias. Además, confesó la dificultad que le suponía en el pasado enfrentarse al público y explicar su trabajo, que le resultaba aterrador debido a la escasez de resultados tangibles que podía mostrar. Actualmente, la situación ha mejorado y se están produciendo los avances iniciales, aunque aún queda un largo camino por recorrer.

La magnitud del problema de la neurodegeneración es enorme, y no se limita a una región del mundo, sino que afecta a nivel global¹. Se vislumbra un aumento continuo de la prevalencia de la enfermedad, siendo los países en vías de desarrollo los más afectados debido al creciente envejecimiento de la población. De ahí la necesidad de que sean accesibles para todo el mundo las posibles soluciones o

tratamientos desarrollados para atajar el avance de la neurodegeneración.

Superando dificultades

La principal dificultad para hacer frente a la demencia radica en la complejidad del cerebro, lo que plantea un desafío significativo para la investigación que busca soluciones para frenar o detener la neurodegeneración. Además, otro gran obstáculo es la falta de inversión en este campo. Si se compara el nivel de investigación en el ámbito de la neurodegeneración con el de otras enfermedades, como el sida y el cáncer, se evidencia una clara disparidad en recursos y atención. Mientras que el número de publicaciones relacionadas con el sida ha permanecido constante durante años,

las investigaciones sobre la enfermedad de Alzheimer han aumentado gradualmente, alcanzando cifras comparables a las del sida en 2015. Sin embargo, sigue existiendo una gran brecha entre la investigación en ambas enfermedades, a pesar de que el número de personas afectadas por la demencia es superior.

La principal dificultad para hacer frente a la demencia radica en la complejidad del cerebro

Del mismo modo, al comparar la información disponible sobre el cáncer y la neurodegeneración en las bases de datos científicas más habituales, se observa que hay 18 veces más conocimiento sobre el cáncer y 15 veces más publicaciones. Esta disparidad sugiere que la falta de progreso en el campo de la neurodegeneración puede atribuirse, al menos en parte, a la falta de inversión y de atención dedicada. Sin duda, el mayor grado de éxito que se puede lograr en la investigación de una enfermedad se produce cuando hay una inversión continua, como se ha comprobado en el caso del cáncer. Por lo tanto, se debería hacer un esfuerzo de inversión sostenida en el tiempo similar al que se realiza en oncología para impulsar el conocimiento en el campo de la neurodegeneración.

Se debería hacer un esfuerzo de inversión sostenida en el tiempo similar al que se realiza en oncología para impulsar el conocimiento en el campo de la neurodegeneración

Otro de los problemas que surge en la investigación y desarrollo médico es la confusión que existe entre la enfermedad de Alzheimer y la demencia. La demencia no es

siempre enfermedad de Alzheimer, ya que la demencia se considera un síntoma, y no una enfermedad en sí misma, lo que hace que sea 'imposible' de curar. Sin embargo, las patologías subyacentes que contribuyen a la demencia, como la enfermedad de Alzheimer, sí pueden ser tratadas.

Se estima que el 60% de las personas con demencia sufren enfermedad de Alzheimer, según las lesiones cerebrales observadas en autopsias de personas fallecidas con demencia. Estas lesiones incluyen placas seniles y ovillos neurofibrilares. A pesar de esto, existen muchas otras causas de demencia, siendo una de las más subestimadas la demencia vascular, que se debe a un riego sanguíneo insuficiente al cerebro, lo que deriva en una privación de oxígeno que afecta a su funcionamiento normal (Figura 1).

Se estima que el 60% de las personas con demencia sufren enfermedad de Alzheimer

Al estudiar el cerebro de los pacientes con lesiones de enfermedad de Alzheimer, se observa en muchas ocasiones la presencia de otras lesiones relacionadas con distintas patologías, como la enfermedad de Parkinson. Esto sugiere que en muchos casos los pacientes padecen una neurodegeneración mixta, causada no solo por una enfermedad. Por lo tanto, para tratar a estos pacientes de manera efectiva será necesario abordar cada enfermedad por separado, lo que implica que no existe un único fármaco milagroso para curar la demencia en su totalidad.

La enfermedad de Alzheimer no siempre se manifiesta como demencia, ya que los síntomas están determinados por las regiones cerebrales afectadas. Algunos pacientes no presentan problemas de memoria, ya que su hipocampo

Demencia

La demencia no es siempre enfermedad de Alzheimer

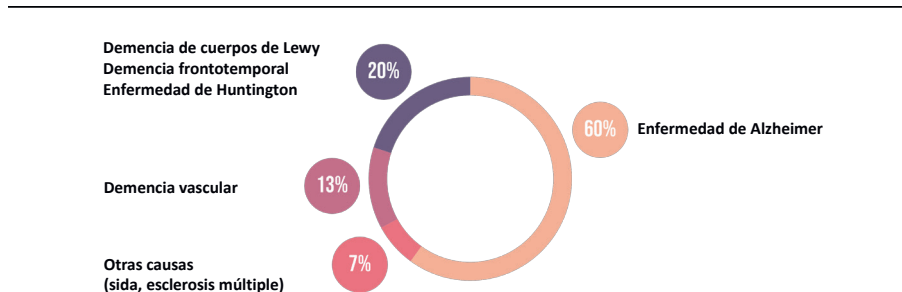


FIGURA 1. Frecuencia de las causas de demencia.

no se encuentra afectado; por ejemplo, en determinados casos pueden mostrar lesiones en la corteza visual, en la materia gris, lo que los lleva a acudir al médico por problemas de visión en lugar de problemas de memoria. Con el tiempo, y a medida que las lesiones se extienden por el cerebro, estos pacientes pueden desarrollar demencia y, finalmente, ser diagnosticados de enfermedad de Alzheimer. Este ejemplo ilustra la importancia de no centrarse exclusivamente en la demencia a la hora de proporcionar un diagnóstico, dado que la enfermedad de Alzheimer puede afectar a diferentes áreas cerebrales.

La enfermedad de Alzheimer no siempre se manifiesta como demencia

Del tabú al tratamiento

Uno de los avances más significativos en el campo de la enfermedad de Alzheimer es el progresivo abandono del estigma asociado a la enfermedad; además, se está comenzando a interiorizar que esta afección no es una consecuencia inevitable del envejecimiento, desafiando la percepción de que la demencia es una parte normal del envejecimiento. Un argumento clave en contra de esta idea es la existencia de una cohorte de pacientes en Holanda con 100 años o más que mantienen una cognición perfecta.

Aunque la edad aumenta el riesgo de desarrollar neurodegeneración, no es la causa directa, sino un factor que incrementa su probabilidad. Es esencial superar el tabú asociado a la enfermedad de Alzheimer siguiendo un proceso similar al que ocurrió con el sida y el cáncer. Este cambio de perspectiva permite que la enfermedad se discuta abiertamente, reconociéndola como una afección médica en lugar de evitar el tema por miedo o vergüenza.

Aunque la edad aumenta el riesgo de desarrollar neurodegeneración, no es la causa directa, sino un factor que incrementa su probabilidad

La enfermedad de Alzheimer fue definida por primera vez cuando Alois Alzheimer y Oscar Fischer estudiaban el cerebro de algunos pacientes y descubrieron tres tipos de lesiones distintivas: placas seniles o placas de amiloide, ovillos neurofibrilares y degeneración granulovacuolar. Una persona que presenta estos tres tipos de lesiones se diagnostica con enfermedad de Alzheimer y requiere tratamiento.

Evolución y carga genética

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por su desarrollo lento, ya que puede progresar durante décadas antes de que los síntomas clínicos sean evidentes. En las etapas iniciales, se forman las placas amiloides, un proceso patológico que conlleva un tiempo de desarrollo considerable. A medida que otras lesiones evolucionan, el paciente se acerca más al punto en el que los síntomas clínicos relacionados con el daño cerebral comienzan a manifestarse. Se estima que la enfermedad puede tardar hasta 30 años en presentar síntomas clínicos reconocibles, aunque algunas lesiones y marcadores bioquímicos pueden detectarse 10-15 años antes. El tiempo medio desde el primer diagnóstico clínico hasta el fallecimiento es de aproximadamente ocho años, lo que dificulta la investigación del efecto de los fármacos en el curso de la enfermedad.

A pesar de estos desafíos, el hecho de que la enfermedad tenga un curso tan lento, abre la posibilidad de intervenir antes de que los síntomas clínicos se manifiesten, y lograr así retrasar aún más su desarrollo.

El hecho de que la enfermedad tenga un curso tan lento, abre la posibilidad de intervenir antes de que los síntomas clínicos se manifiesten

Para profundizar en las causas de aparición de la enfermedad de Alzheimer es importante analizar los estudios realizados en gemelos, tanto idénticos como aquellos que comparten el entorno, pero no los mismos genes. Así, por ejemplo, en un estudio sueco con 12.000 gemelos de más de 65 años se concluyó que aproximadamente 2/3 del riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer proviene de factores genéticos², siendo la proteína ApoE4 el factor de riesgo más potente. Los genes heredados de los progenitores desempeñan un papel crucial para determinar si alguien desarrollará la enfermedad. En contraste, en el caso de la enfermedad de Parkinson, el riesgo genético es del 20%, lo que sugiere que el entorno desempeña un papel mucho más importante en esta otra enfermedad neurodegenerativa.

Hoy en día, se ha hecho un progreso significativo en el entendimiento genético de la enfermedad de Alzheimer, ya que se ha identificado una relación entre las mutaciones presentes en la población y el riesgo asociado de desarrollar la enfermedad. Existen mutaciones específicas que garantizan el desarrollo de esta enfermedad en los individuos que las poseen^{3,4}. A pesar de no ser habituales, estas mutaciones han sido fundamentales para comprender

cómo comienza la enfermedad. Se ha observado que todas estas mutaciones finalmente conducen a la formación de placas amiloides, lo que sugiere que estas lesiones son desencadenantes cruciales para el inicio de la enfermedad de Alzheimer. De hecho, esta podría ser una de las razones por las que la investigación se ha centrado en gran manera en las placas amiloides como un factor desencadenante clave de la patología.

Avances farmacológicos

En la actualidad, se están desarrollando fármacos destinados al tratamiento de las placas amiloides asociadas con la enfermedad de Alzheimer. Se han realizado pruebas que sugieren que estos fármacos pueden eliminar las placas amiloides después de aproximadamente un año de tratamiento⁵.

Dos de estos fármacos, lecanemab y donanemab, se encuentran actualmente en fase III de investigación y han mostrado la capacidad de frenar la progresión de la enfermedad⁶. Los resultados iniciales evidencian que, durante los primeros meses de tratamiento, los pacientes tienden a mantenerse relativamente estables; sin embargo, con el tiempo, se observa una aceleración en su deterioro, que acaba siendo comparable con el empeoramiento experimentado por los individuos tratados con placebo.

Estos hallazgos son la primera señal prometedora de un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer, y no deben ser subestimados; no obstante, es evidente que aún queda mucho por mejorar. Al inicio de la enfermedad, las placas amiloides actúan como un desencadenante que termina por afectar a todas las células cercanas (fase bioquímica).

Es crucial comprender la reacción de estas células a las placas, ya que esta respuesta está principalmente determinada por factores genéticos. Aproximadamente diez años después de la aparición de las placas amiloides, se produce la atrofia cerebral y la demencia (fase clínica).

En este contexto, resulta esencial mejorar los fármacos que actualmente están en desarrollo. Estos tratamientos se han diseñado para actuar en etapas tempranas de la enfermedad; sin embargo, no se están probando en individuos que ya presentan síntomas clínicos. Estos síntomas aparecen una vez desarrolladas las placas amiloides y después de que la reacción que estas generan en toda la microglía cercana se haya estado produciendo durante una década (fase celular)^{7,8}. Es evidente que se necesita intervenir mucho antes en el curso de la enfermedad, idealmente antes de que aparezcan los síntomas clínicos. Además, se requieren más fármacos capaces de abordar la fase previa de activación celular de la enfermedad (Figura 2).

Se necesita intervenir mucho antes en el curso de la enfermedad, idealmente antes de que aparezcan los síntomas clínicos

Experiencias propias

El grupo de investigación del Prof. De Strooper utiliza ratones que presentan placas amiloides, pero que no desarrollan enfermedad de Alzheimer, lo que plantea la incógnita de por qué las placas no desencadenan la enfermedad en estos animales. En un intento por resolver este misterio, el equipo de investigación ha trasplantado neuronas

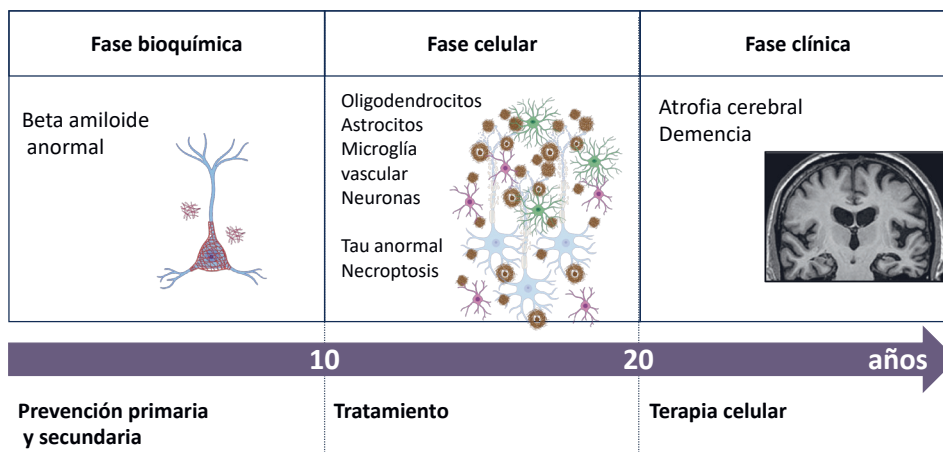


FIGURA 2. Fases de la enfermedad de Alzheimer.

humanas en el cerebro de estos ratones para investigar si hay diferencias en el funcionamiento de las neuronas según su origen. Al trasplantar precursores neuronales en ratones con placas amiloides, observaron la formación de ovillos neurofibrilares y la muerte neuronal. Además, se registró un aumento en los marcadores que son observables en pacientes con enfermedad de Alzheimer. En resumen, los ratones trasplantados terminaron desarrollando la misma enfermedad que los seres humanos, lo que sugiere una correlación entre la presencia de neuronas humanas y el desarrollo de la enfermedad en el modelo animal^{9,10}.

El grupo de investigación del Prof. De Strooper también ha publicado estudios que revelan que las neuronas mueren de necroptosis, un proceso irreversible¹¹.

Además, han observado que la microglía (células cerebrales esenciales para la defensa inmunitaria a nivel del cerebro) presenta diferencias significativas entre humanos y ratones. Dado que existen genes implicados en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer que codifican la microglía, se cree que estas células desempeñan un papel crucial en la enfermedad. Para abordar esta cuestión, el equipo de investigación adoptó una estrategia similar a la utilizada en el experimento anterior y trasplantó microglía humana en ratones. Observaron una respuesta de presentación de antígenos, lo que indica que se estaba replicando el proceso que ocurre en los humanos en el modelo animal. Este hallazgo es prometedor, ya que permitirá el desarrollo de fármacos dirigidos específicamente a tratar la patología de la enfermedad de Alzheimer^{12,13}. En cualquier caso, lo que se ha podido confirmar es que la respuesta de la microglía humana al amiloide es multidimensional.

Asumiendo la existencia de tres fases fundamentales en la enfermedad de Alzheimer (la bioquímica, la celular y la clínica), existe una necesidad urgente de desarrollar un fármaco para actuar en la fase bioquímica; idealmente deberá ser oral y asequible (en lugar de un anticuerpo), y que pueda administrarse a personas de 40 a 50 años para prevenir la acumulación de placas amiloides, uno de los primeros signos de la enfermedad. También se requieren fármacos antiinflamatorios que puedan contrarrestar la inflamación cerebral, así como medicamentos que sean capaces de estabilizar las neuronas y prevenir la necroptosis.

Una estrategia prometedora podría ser combinar estos fármacos con tratamientos que destruyan las placas amiloides —como los anticuerpos— para mantener la integridad neuronal durante más tiempo. De esta manera, los pacientes podrían conservar más neuronas que aquellos que experimentan necroptosis, lo que mejoraría significativamente la calidad de vida a largo plazo.

Además, aunque actualmente es difícil tratar la demencia una vez que se ha desarrollado, se vislumbra la posibilidad de un futuro en el que se puedan administrar células madre derivadas de la sangre del paciente. Estas células podrían convertirse en precursores neuronales y potencialmente restablecer parte de la función cognitiva perdida.

Dado que se estima un aumento significativo en el número de personas con demencia para los próximos años, solo con retrasar unos cinco años la evolución de la enfermedad se podría estabilizar el número de pacientes afectados. Todas estas acciones permitirán ganar tiempo para desarrollar tratamientos más eficaces y, con suerte, encontrar una cura para esta devastadora enfermedad¹⁴.

Referencias bibliográficas:

1. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. World Alzheimer Report 2014: Dementia and risk reduction: An analysis of protective and modifiable risk factors. *Alzheimer's Disease International*; 2014.
2. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(2):168-74.
3. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-90.
4. Sierkma A, Escott-Price V, De Strooper B. Translating genetic risk of Alzheimer's disease into mechanistic insight and drug targets. *Science*. 2020;370(6512):61-6.
5. Sevigny J, Chiao P, Bussiére T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50-6.
6. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfo P, Sparks J, et al; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-27.
7. De Strooper B, Karran E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell*. 2016;164(4):603-15.
8. Karran E, De Strooper B. The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(4):306-18.
9. Espuny-Camacho I, Arranz AM, Fiers M, Snellinx A, Ando K, Munck S, et al. Hallmarks of Alzheimer's Disease in Stem-Cell-Derived Human Neurons Transplanted into Mouse Brain. *Neuron*. 2017;93(5):1066-81.e8.
10. Linaro D, Vermaercke B, Iwata R, Ramaswamy A, Libé-Philippot B, Boubakar L, et al. Xenotransplanted Human Cortical Neurons Reveal Species-Specific Development and Functional Integration into Mouse Visual Circuits. *Neuron*. 2019;104(5):972-86.e6.
11. Balusu S, Horr  K, Thrupp N, Craessaerts K, Snellinx A, Serneels L, et al. MEG3 activates necroptosis in human neuron xenografts modeling Alzheimer's disease. *Science*. 2023;381(6663):1176-82.
12. Fattorelli N, Martínez-Muriana A, Wolfs L, Geric I, De Strooper B, Mancuso R. Stem-cell-derived human microglia transplanted into mouse brain to study human disease. *Nat Protoc*. 2021;16(2):1013-33.
13. Mancuso R, Fattorelli N, Martínez-Muriana A, Davis E, Wolfs L, Daele JVD, et al. Xenografted human microglia display diverse transcriptomic states in response to Alzheimer's disease-related amyloid- β pathology. *Nat Neurosci*. 2024; 27(5):886-900.
14. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2015;11(3):332-84.



Biomarcadores para la enfermedad de Alzheimer: investigación, clínica y ensayos clínicos

Dra. Gemma Salvadó

Unidad de Investigación de la Clínica sobre Memoria. Departamento de Ciencias Clínicas de Malmö, Lund University, Lund (Suecia)

Gemma Salvadó es actualmente investigadora posdoctoral en la Universidad de Lund (Suecia). Realizó su doctorado en el Barcelonaβeta Brain Research Center (España), donde se centró en el estudio de las etapas preclínicas de la enfermedad de Alzheimer mediante el uso de neuroimagen y biomarcadores en fluidos. Su trabajo actual consiste en estudiar biomarcadores plasmáticos y de líquido cefalorraquídeo para comprender mejor la progresión de la enfermedad. Sus principales intereses se centran en la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer, la búsqueda de marcadores pronósticos precisos y accesibles, y el estudio de factores de riesgo modificables y no modificables de esta enfermedad. A lo largo de su carrera, Gemma también ha recibido varias becas, entre ellas la prestigiosa beca posdoctoral Marie Skłodowska-Curie por la importancia de su investigación. También ha sido galardonada con varios premios, como el Junior Faculty Award de la International Conference on Alzheimer's



Gemma Salvadó

and Parkinson's Disease. Debido a su interés por los biomarcadores de neuroimagen, el año pasado Gemma fue miembro del Comité Ejecutivo del Área de Interés Profesional de Neuroimagen de la Alzheimer's Association.

El objetivo de la presentación, aparte de proporcionar una breve introducción sobre la enfermedad de Alzheimer y los métodos de evaluación clínica utilizados comúnmente, es dar a conocer las principales tendencias en la investigación y aplicación clínica de biomarcadores para esta enfermedad, incidiendo también en aquellos que pueden ser candidatos para el empleo en ensayos clínicos.

En la práctica clínica, la evaluación típica de la enfermedad de Alzheimer implica el uso de pruebas neuropsicológicas y técnicas de imagen, como resonancia magnética o tomografía computarizada, principalmente para descartar otras posibles patologías. Sin embargo, esta aproximación supone que entre un 20-30% de los casos se diagnostiquen incorrectamente. De ahí la trascendencia de los biomarcadores, que pueden desempeñar un papel crucial en la reducción de estos errores diagnósticos.

Entre un 20-30% de los casos se diagnostican incorrectamente

En la enfermedad de Alzheimer, existe una etapa preclínica en la que los pacientes aún no presentan síntomas cognitivos, pero ya hay una acumulación de patología amiloide en el cerebro¹. Los biomarcadores son herramientas muy útiles para detectar esta patología antes de que aparezcan los síntomas clínicos, ya que permiten medir de manera objetiva los procesos biológicos subyacentes a la enfermedad. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, los biomarcadores se clasifican en dos grandes grupos: biomarcadores en imagen y biomarcadores en fluido.

Principales biomarcadores

Hasta hace poco, los biomarcadores en imagen más empleados utilizaban las técnicas de resonancia magnética

y la tomografía por emisión de positrones (PET) de glucosa (fluorodesoxiglucosa), que permitían detectar la atrofia cerebral asociada con la enfermedad. Sin embargo, estos métodos son poco específicos y pueden mostrar trastornos que se confunden con otras patologías cerebrales. Más recientemente, se han desarrollado los biomarcadores de amiloide con imagen (PET de amiloide), que permiten visualizar la acumulación de esta proteína en el cerebro. Gracias a este recurso, se puede comprobar cómo la patología amiloide se acumula en diferentes regiones cerebrales dependiendo de la etapa de la enfermedad. Además, se han desarrollado biomarcadores de Tau-PET, que permiten detectar la acumulación de la proteína Tau; este trastorno sigue a la patología amiloide y presenta patrones regionales muy distintos a los documentados para el amiloide².

Aunque los biomarcadores de imagen son muy útiles para observar los patrones cerebrales de la enfermedad, tienen desventajas importantes, como su alto coste, su relativa invasividad y la necesidad de precisar una infraestructura compleja para realizar el diagnóstico. Además, en comparación con los biomarcadores en fluidos, en este caso solo es posible hacer una única determinación cada vez (es decir, si se quiere evaluar el amiloide hay que realizar una PET de amiloide; y si se pretende evaluar la proteína Tau, es necesaria una PET de Tau).

Existen unos biomarcadores alternativos a los de imagen: los biomarcadores de fluido. En estos casos, se realiza

una extracción de líquido ceforraquídeo de la médula espinal al paciente, a partir del cual se pueden medir diferentes proteínas en un solo análisis. Esto permite estudiar diversos procesos que ocurren en el cerebro de manera simultánea. Inicialmente, estos estudios requerían una punción lumbar, pero recientemente se han desarrollado biomarcadores en plasma, lo que permite su medición mediante un simple análisis sanguíneo. Aunque estos biomarcadores no alcanzan aún el nivel de precisión de los detectados en el líquido ceforraquídeo, han experimentado un avance significativo en los últimos cinco años.

Los biomarcadores de imagen son muy útiles, aunque tienen desventajas importantes

Además de clasificar los biomarcadores según el tipo de muestra (sangre o líquido ceforraquídeo), también se pueden categorizar según el parámetro que están midiendo². Existen biomarcadores de amiloide para detectar las placas, biomarcadores para los ovillos neurofibrilares, biomarcadores de neurodegeneración, de disfunción sináptica y biomarcadores para otras copatologías, como la sinucleína α (asociada a la enfermedad de Parkinson). A través de los biomarcadores, también es posible estudiar si hay alteraciones en otras células cerebrales, como la microglía o la astrogliá (Figura 1).

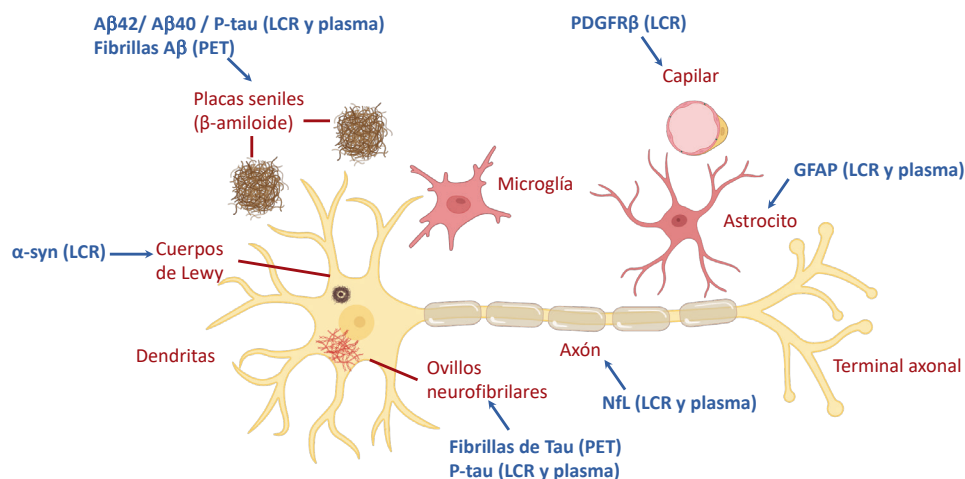


FIGURA 1. Biomarcadores de imagen y fluido para la detección de la demencia y otras enfermedades neurodegenerativas. El cociente Aβ42/Aβ40 y de P-Tau en LCR y plasma indican patología cerebral, así como la detección de fibrillas de Aβ mediante PET. La detección de α -sinucleína (α -syn) mal plegada en el LCR indica la presencia de cuerpos de Lewy presentes en la enfermedad de Parkinson. NfL es un marcador de la degeneración axonal; el GFAP plasmático es un biomarcador de astrocitos reactivos, y el PDGFR en LCR podría ser un marcador de daños en los pericitos capilares. GFAP: *glial fibrillary acidic protein*; LCR: líquido cefalorraquídeo; NfL: *neurofilament light*; PDGFRβ: *platelet-derived growth factor receptor β*; PET: tomografía por emisión de positrones.

Aplicaciones clínicas en la enfermedad de Alzheimer

El método de referencia en el estudio de la enfermedad de Alzheimer es el análisis neuropatológico, que implica examinar el cerebro de una persona fallecida y medir los diferentes procesos biológicos que han ocurrido en él. El objetivo de los biomarcadores actuales es acercarse lo más posible a este estándar, por lo que se validan en comparación con las lesiones observadas posteriormente en estos estudios *post mortem*.

El método de referencia en el estudio de la enfermedad de Alzheimer es el análisis neuropatológico

En cuanto a los biomarcadores de amiloide, varios estudios han demostrado una gran similitud entre los resultados obtenidos con estos biomarcadores y las placas de amiloide observadas en los análisis neuropatológicos. La PET de amiloide, en particular, permite visualizar con una precisión superior al 90% las anomalías patológicas presentes en el cerebro³. En el caso de los ovillos neurofibrilares, se puede utilizar la PET de Tau para detectar su presencia en el cerebro con, aproximadamente, un 90% de precisión⁴. Estas patologías se visualizan en las imágenes obtenidas como zonas de color rojizo, siendo más amarro-nadas cuanto más patología haya, y más verdes cuando no hay tanta patología⁵.

En un estudio realizado por Rik Ossenkoppele, se asignaron valores numéricos a las imágenes obtenidas mediante PET de Tau, reflejando así el nivel de acumulación de esta proteína en el cerebro. Se determinó que, en personas con demencia por enfermedad de Alzheimer, estos números eran significativamente elevados. Además, se identificó una relación entre los niveles de PET de Tau y el deterioro cognitivo leve en los pacientes. Por otro lado, en los controles y en los análisis realizados en individuos con otras enfermedades degenerativas distintas a la enfermedad de Alzheimer, se registraron niveles reducidos de PET de Tau⁶. Estos resultados indican que la PET de Tau es altamente específica para la enfermedad de Alzheimer y, al mismo tiempo, sensible para detectar su presencia. Esta información es crucial para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, ya que proporciona una herramienta precisa para la detección temprana y la evaluación de su progresión.

La PET de Tau es altamente específica para la enfermedad de Alzheimer y, al mismo tiempo, sensible para detectar su presencia

En otro estudio reciente, se examinaron los resultados obtenidos al estudiar a todos los pacientes en seguimiento por nuestro grupo de investigación. Se solicitó a un médico que proporcionara un diagnóstico antes de ver el resultado de la PET de Tau, y luego se le pidió que emitiera un nuevo diagnóstico después de visualizar la imagen obtenida. Se observó un cambio significativo en los diagnósticos y en el manejo de los pacientes después de la presentación de las imágenes de la PET de Tau⁷. Estos hallazgos resaltan la importancia y el impacto clínico de este biomarcador en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La capacidad de la PET de Tau para influir en las decisiones médicas demostró su importancia.

Respecto a las regiones cerebrales afectadas, se ha demostrado que la proteína Tau tiende a acumularse de manera ordenada en distintas zonas cerebrales, aunque no siempre es así (a diferencia del amiloide)⁸. Si bien la patología Tau sigue un patrón habitual, puede acumularse en diferentes regiones del cerebro. Su presencia está estrechamente relacionada con la atrofia cerebral en esta zona y, por ende, con los síntomas clínicos de la enfermedad. En un caso típico de enfermedad de Alzheimer, las zonas afectadas suelen ser las medio-temporales, que incluyen el hipocampo (una estructura fundamental para la memoria). Sin embargo, también hay casos en los que la acumulación de Tau se produce en la región parietal del cerebro, que está relacionada con el lenguaje; en estos casos, los pacientes pueden experimentar más dificultades con el lenguaje que con la memoria. Por lo tanto, la PET de Tau emerge como una herramienta útil para prever los síntomas que puede experimentar un paciente.

La PET de Tau emerge como una herramienta útil para prever los síntomas que puede experimentar un paciente

Estos patrones de la PET de Tau se han clasificado con un método *machine learning*, lo que ha mostrado que no solo están asociados con la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer, sino también con características demográficas como la edad y ciertos factores genéticos⁹.

No solo es importante la patología Tau acumulada, sino también la patología Tau en forma soluble. Así, se ha medido la proteína hiperfosforilada tanto en el líquido ceforraquídeo como en plasma¹⁰. También se ha realizado un ensayo para evaluar uno de los biomarcadores más precisos que existen actualmente, el p-Tau217 en plasma¹¹. Este marcador está correlacionado con las lesiones que se observan en neuropatología, tanto con placas de amiloide

como con ovillos neurofibrilares. Los resultados indicaron que el biomarcador plasmático estaba elevado en casos de enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve, pero era completamente normal en sujetos control y en pacientes con enfermedades neurodegenerativas no relacionadas con la enfermedad de Alzheimer. En resumen, este biomarcador logra una diferenciación precisa entre la patología Alzheimer y la no Alzheimer.

El p-Tau217 en plasma logra una diferenciación precisa entre la patología Alzheimer y la no Alzheimer

En un estudio reciente de la Dra. Salvadó y colaboradores¹² se ha comparado el biomarcador en plasma con los métodos tradicionales utilizados en la clínica, como la punción lumbar para extracción de líquido cefalorraquídeo. El biomarcador plasmático tiene una precisión del 90%, comparable a los resultados obtenidos con la muestra de líquido cefalorraquídeo. Estos hallazgos sugieren que los biomarcadores plasmáticos podrían llegar a ser utilizados en la práctica clínica en un futuro cercano.

Pero gran parte de los estudios presentados se han realizado en pacientes seleccionados cuidadosamente, reclutados en función de diversos criterios, incluyendo la presencia de otras comorbilidades. Estos pacientes son típicamente individuos con un nivel socioeconómico elevado y una predisposición a cuidar su salud. Se planteó entonces estudiar pacientes que acudían a Atención Primaria para analizar si el biomarcador era igual de útil. En un estudio aún no publicado del Dr. Sebastian Palmqvist, se sugiere que el marcador p-Tau217 también tiene una gran precisión a la hora de determinar en este grupo de pacientes cuáles tenían patología Alzheimer. El biomarcador es capaz de realizar un diagnóstico con un 90% de precisión, mientras que el médico de Atención Primaria solo llegaba al 60%, por lo que parece que con un simple análisis de sangre se puede ayudar al diagnóstico médico.

Otro aspecto relevante es la posibilidad de efectuar la estadiación de la enfermedad mediante PET, en función de las regiones afectadas por la patología. El *Disease Staging* es una técnica que se utiliza para determinar en qué etapa de la enfermedad se encuentra el paciente. En estudios realizados hace unos años, se identificaba la presencia de patología en diferentes áreas del cerebro mediante imágenes para luego clasificar a los pacientes en una escala temporal de la enfermedad. Sin embargo, obtener estas imágenes es costoso y requiere tiempo. Por lo tanto, se propuso un estudio para intentar clasificar el estadio clínico utilizando

biomarcadores en fluido. Se evaluaron diversos biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo y se procedió a categorizarlos, encontrándose que los estadios definidos a través de biomarcadores líquidos mostraban una buena correlación con los estadios cognitivos. Además, los pacientes en estadios más avanzados de la enfermedad tenían una mayor probabilidad de progresar a demencia en comparación con aquellos en estadios tempranos. Se espera que estos resultados se puedan trasladar a los biomarcadores en plasma en el futuro.

Para los pacientes y sus familias, el pronóstico es un aspecto crucial, y los biomarcadores también pueden ofrecer información relevante al respecto. En pacientes cognitivamente sanos a quienes se les realizó PET de amiloide y Tau, se ha encontrado que aquellos con Tau presente en el cerebro tenían una probabilidad significativamente mayor de progresar a deterioro cognitivo leve en comparación con aquellos que solo presentaban amiloide en el cerebro o no mostraban ninguna de las dos patologías¹³. Estos hallazgos sugieren que es posible predecir el curso de la enfermedad utilizando biomarcadores.

Es posible predecir el curso de la enfermedad utilizando biomarcadores

Debido al alto coste asociado con la realización de una PET de Tau, se llevó a cabo un estudio multicéntrico para investigar si se podrían obtener resultados comparables utilizando el biomarcador plasmático. Los resultados, aún pendientes de publicar¹⁰, indican que la predicción proporcionada por el uso del p-Tau217 en plasma es muy similar a la obtenida mediante una PET de Tau. Este hallazgo sugiere que actualmente se puede realizar una cantidad significativa de trabajo utilizando biomarcadores en sangre.

Estos biomarcadores también pueden emplearse en ensayos clínicos para seleccionar participantes, algo relevante dado que el reclutamiento es una de las partes más costosas en tiempo y dinero. Por lo tanto, la capacidad de realizar una preselección mediante biomarcadores resultaría extremadamente útil. Además, estos biomarcadores pueden emplearse para estudiar el efecto de un tratamiento, de modo que se constituye en una herramienta para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas.

Se ha desarrollado una posible línea de trabajo para intentar reducir los costes y la invasividad asociados con la PET de Tau¹⁴. Este enfoque implica clasificar a los pacientes utilizando un biomarcador plasmático para determinar su riesgo de tener una PET de Tau positiva. Aquellos pacientes con un bajo riesgo no fueron sometidos a una PET de Tau

y fueron excluidos del estudio; los pacientes con un riesgo elevado se sometieron a una PET de Tau y, según el resultado, fueron incluidos o no en el estudio. Este método permite reducir costes al evitar la realización innecesaria de PET de Tau en pacientes con bajo riesgo (Figura 2).

También se ha comprobado cómo los niveles de p-Tau217 disminuyeron drásticamente en los pacientes tratados, mientras que en el grupo placebo se mantuvieron estables o aumentaron, lo que sugiere una relación entre este biomarcador y el tratamiento administrado¹⁵. Sin embargo, en un estudio posterior, el cambio en este biomarcador en sangre no se correlacionaba muy bien con la PET de amiloide, lo que indica que estos biomarcadores aún no son lo suficientemente precisos para medir la eficacia de los tratamientos¹⁶.

En resumen, los biomarcadores actuales, como el líquido ceforraquídeo y los de imagen, son efectivos, aunque presentan algunos desafíos como el alto coste, la complejidad de la infraestructura y la invasividad. Por otro lado, los biomarcadores plasmáticos representan una alternativa prometedora que podría facilitar el diagnóstico, pronóstico

y selección de participantes para ensayos clínicos en un futuro cercano. Sin embargo, se requiere más investigación, especialmente en la población general. Además, es importante recordar que los biomarcadores deben considerarse en conjunto con otros parámetros para comprender completamente la enfermedad en cada paciente, y no deben ser tratados como valores absolutos.

Gracias a los avances de los últimos años, los biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer han demostrado ser útiles para mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes, lo que puede abrir vías menos invasivas y más precisas en la identificación y seguimiento de esta enfermedad.

Gracias a los avances de los últimos años, los biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer han demostrado ser útiles para mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes, lo que puede abrir vías menos invasivas y más precisas en la identificación y seguimiento de esta enfermedad

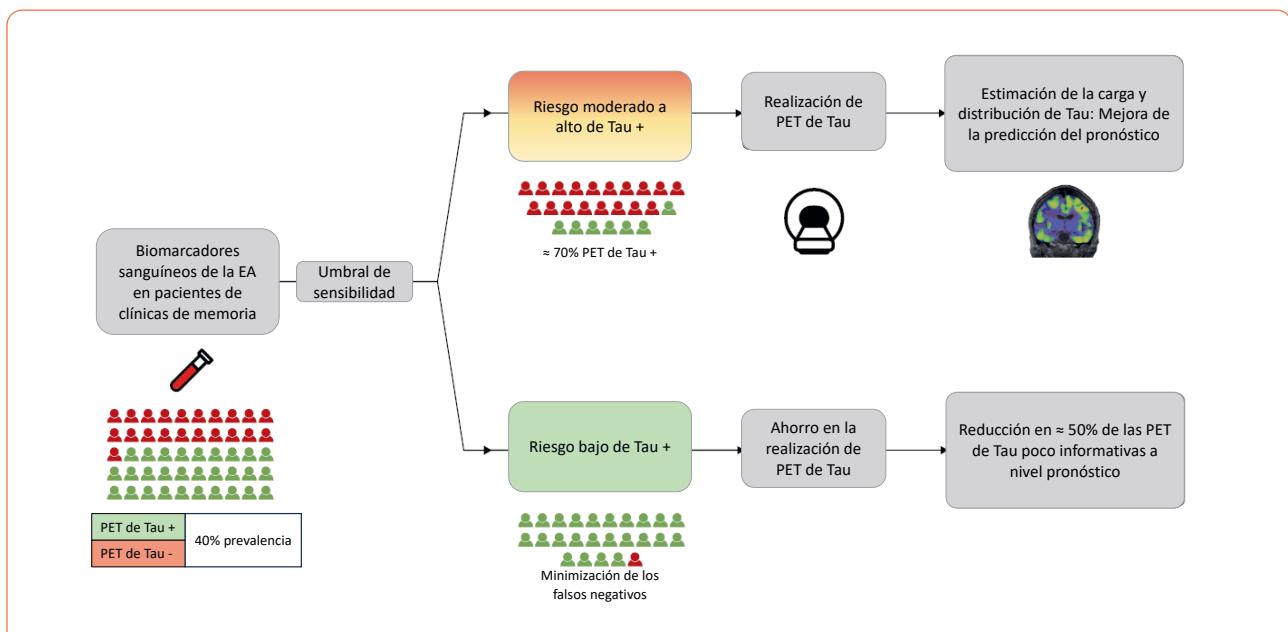


FIGURA 2. Propuesta de flujo de detección de biomarcadores sanguíneos de la EA en pacientes de clínicas de memoria para optimizar la evaluación pronóstica. Los resultados de pTau en plasma son los que indican la necesidad de realizar una PET de Tau posterior; con este flujo se evitaría un ~50% de las exploraciones tau-PET, con una sensibilidad del 95% (los pacientes positivos en tau-PET recibirían una exploración de PET). EA: enfermedad de Alzheimer; PET: tomografía por emisión de positrones.

Referencias bibliográficas:

1. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):207-16.
2. Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med.* 2021;27(6):954-63.
3. Mattsson-Carlgen N, Grinberg LT, Boxer A, Ossenkoppele R, Jonsson M, Seeley W, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Autopsy-Confirmed Alzheimer Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Neurology.* 2022;98(11):e1137-50.
4. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al; AV45-A07 Study Group. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA.* 2011;305(3):275-83.
5. Lowe VJ, Lundt ES, Albertson SM, Min HK, Fang P, Przybelski SA, et al. Tau-positron emission tomography correlates with neuropathology findings. *Alzheimers Dement.* 2020;16(3):561-71.
6. Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, Cho H, Schöll M, Strandberg O, et al. Discriminative Accuracy of [¹⁸F]flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA.* 2018;320(11):1151-62.
7. Smith R, Hägerström D, Pawlik D, Klein G, Jögi J, Ohlsson T, et al. Clinical Utility of Tau Positron Emission Tomography in the Diagnostic Workup of Patients With Cognitive Symptoms. *JAMA Neurol.* 2023;80(7):749-56.
8. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain.* 2016;139(Pt 5):1551-67.
9. Vogel JW, Young AL, Oxtoby NP, Smith R, Ossenkoppele R, Strandberg OT, et al. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2021;27(5):871-81.
10. Salvadó G, Ossenkoppele R, Ashton NJ, Beach TG, Serrano GE, Reiman EM, et al. Specific associations between plasma biomarkers and postmortem amyloid plaque and tau tangle loads. *EMBO Mol Med.* 2023;15(5):e17123.
11. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA.* 2020;324(8):772-81.
12. Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, He Y, Janelidze S, Collij LE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. *Nat Med.* 2024;30(4):1085-95.
13. Ossenkoppele R, Pichet Binette A, Groot C, Smith R, Strandberg O, Palmqvist S, et al. Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline. *Nat Med.* 2022;28(11):2381-7.
14. Brum WS, Cullen NC, Janelidze S, Ashton NJ, Zimmer ER, Theriault J, et al. A two-step workflow based on plasma p-tau217 to screen for amyloid β positivity with further confirmatory testing only in uncertain cases. *Nat Aging.* 2023;3(9):1079-90.
15. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al.; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(6):512-27.
16. Pontecorvo MJ, Lu M, Burnham SC, Schade AE, Dage JL, Shcherbinin S, et al. Association of Donanemab Treatment With Exploratory Plasma Biomarkers in Early Symptomatic Alzheimer Disease: A Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(12):1250-9.



Nuevas terapias biológicas en la enfermedad de Alzheimer

Dr. Alberto Lleó

Director del Departamento de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (España)

Alberto Lleó se licenció en Medicina por la Universidad de Barcelona, y completó su especialización en Neurología en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en el año 2000. Dos años más tarde, se doctoró en Medicina por la Universidad de Barcelona. Posteriormente, continuó su formación con una beca de investigación clínica y básica sobre trastornos de la memoria y del movimiento en el Hospital General de Massachusetts, Boston (2002-2004), donde desarrolló tareas clínicas y de investigación. Durante su carrera profesional, ha combinado su actividad clínica con proyectos de investigación traslacional en el campo de las demencias, con un enfoque específico en las bases moleculares de la enfermedad y el desarrollo de biomarcadores. Algunas de sus principales contribuciones son el descubrimiento de nuevas alteraciones genéticas en la enfermedad de Alzheimer, el estudio del complejo γ -secretasa y la evaluación de nuevos biomarcadores químicos para la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal. Actualmente, Alberto dirige un grupo de investigación traslacional con numerosos proyectos de investigación y colabora con grupos de investigación nacionales e internacionales. También coordina el programa de Alzheimer del CIBERNED (Centro de



Alberto Lleó

Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas). En cuanto a los conflictos de interés, es consultor para la mayoría de las empresas farmacéuticas que están desarrollando tratamientos en la enfermedad de Alzheimer y también fue investigador principal del estudio CLARITY, un estudio en fase III con lecanemab, el primer fármaco que ha sido aprobado en EE.UU. como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer.

La investigación de nuevos tratamientos biológicos para la enfermedad de Alzheimer está experimentando un gran auge y nos adentramos en una nueva era. Durante años se han esperado tratamientos efectivos para esta enfermedad, con predicciones que señalaban su llegada en los próximos cinco años durante las últimas dos décadas. Sin embargo, es ahora cuando estamos en un momento de cambio, lleno de esperanza y desafíos enormes.

Destacan especialmente los tratamientos biológicos dirigidos a dos dianas específicas: amiloide y Tau. Estas dianas son las que han arrojado un mayor número de resultados positivos en los últimos años en la enfermedad de Alzheimer¹.

Destacan especialmente los tratamientos biológicos dirigidos a dos dianas específicas: amiloide y Tau

Uno de los cambios más significativos que se han producido en los últimos años es la capacidad de medir cambios en la biología de la enfermedad de Alzheimer a través de múltiples biomarcadores. Dado que las enfermedades neurodegenerativas son microscópicas, es complicado comprender lo que está sucediendo a lo largo de las tres décadas que tarda en desarrollarse la enfermedad. En este sentido, los biomarcadores actúan como una ventana que nos permite observar lo que está ocurriendo en el cerebro.

El grupo del Dr. Lleó ha estado trabajando con el líquido cefalorraquídeo desde el año 2009². Esta detección, que ahora es rutinaria, ha sido fundamental en el proceso de diagnóstico de los pacientes. Su gran aportación ha sido proporcionar a los profesionales sanitarios mayor precisión en el diagnóstico al confirmar la biología de la enfermedad en el paciente.

Grandes progresos

Hoy en día, este diagnóstico biológico se puede realizar en personas que llevan una vida normal, incluso en aquellos en los que solo sus familiares o personas cercanas han notado los primeros síntomas. Sin embargo, aún persiste un gran estigma en torno a la enfermedad, y muchas personas que la padecen no desean revelar su diagnóstico. Este es uno de los desafíos a los que nos enfrentaremos en los próximos años.

Ha habido una lucha para implementar el uso del líquido cefalorraquídeo debido a su invasividad y a que no se consideraba una práctica ética, especialmente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, se ha demostrado su valor en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. De hecho, es probable que nos enfrentemos a argumentos similares cuando comencemos a implementar los primeros tratamientos.

Otra revolución han sido los biomarcadores en sangre, que son más accesibles y están siendo investigados para convertirse en parte de la rutina clínica^{3,4}. Aunque actualmente son marcadores en investigación, se espera que algunos hospitales los incluyan en la práctica rutinaria en el próximo año.

En España y Europa, el tratamiento que Alberto Lleó y John Growdon, su mentor, desarrollaron en 2006 sigue utilizándose, a pesar de haber transcurrido casi 20 años⁵. Este tratamiento ha derivado en cuatro fármacos, todos con pequeñas modificaciones respecto al original, que tienen un efecto sintomático: pueden mejorar o modificar parcialmente los síntomas, pero la progresión de la enfermedad continúa (Figura 1).

Sin embargo, la situación está cambiando gracias a la investigación impulsada por inversiones sostenidas tanto del sector público como del privado. Este avance, junto con el desarrollo de biomarcadores, ha permitido la aprobación de los primeros fármacos para modificar el curso de la enfermedad de Alzheimer.

Fármacos modificadores de la enfermedad

Actualmente, en la enfermedad de Alzheimer se están investigando 141 fármacos en 187 ensayos, con una gran

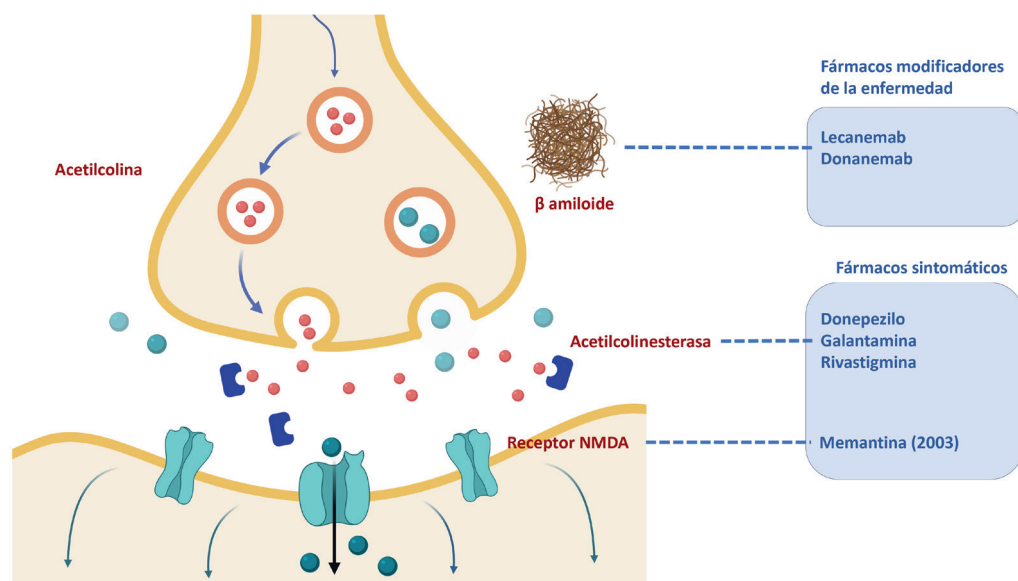


FIGURA 1. Tratamientos aprobados en la enfermedad de Alzheimer y su mecanismo de acción. Lecanemab y donanemab aún no están aprobados para su uso en Europa.

cantidad de estrategias contra multitud de dianas diferentes⁶. Casi el 80% de los fármacos son modificadores de la enfermedad, con lo que la mayoría de la investigación va dirigida a atacar las causas que acaban generando la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. Un 16% de los estudios tienen como diana el amiloide, mientras que un 9% utilizan Tau. La gran mayoría son otras dianas terapéuticas, que van desde los neurotransmisores hasta la inflamación.

Actualmente, en la enfermedad de Alzheimer se están investigando 141 fármacos en 187 ensayos

El amiloide β es el componente principal de las placas de amiloide, y desempeña un papel clave en la fisiopatología de la enfermedad. Este péptido se describió en 1894, pero no fue hasta 1991 cuando se identificó la primera mutación en el gen de la proteína precursora de amiloide en la enfermedad de Alzheimer^{7,8}. Así se asociaron la genética y la enfermedad de forma indudable, aunque estas mutaciones en la proteína precursora de amiloide son extremadamente raras, ya que afectan a menos del 1% de todos los casos⁹.

Lecanemab

En 2023, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense aprobó el primer fármaco para la enfermedad de Alzheimer, un anticuerpo anti-amiloide. La complejidad y el poco conocimiento que había de la enfermedad, junto con una inversión limitada, comparado con otros sectores, han hecho que fueran necesarios 40 años para llegar a este punto. El Dr. Lars Lannfelt fue una figura clave en el desarrollo de lecanemab, el primer tratamiento para la enfermedad aprobado en EE.UU. Durante su investigación, describió una familia que tenía una mutación en la proteína precursora de amiloide, observando unas placas de amiloide muy inusuales, que carecían de la parte central de la placa^{10,11}. Estas placas con forma de anillos se componían de unas protofibrillas de amiloide que se intuyó que eran muy tóxicas y acababan por provocar los síntomas. Se generaron unos anticuerpos frente a las protofibrillas, que tenían la capacidad de unirse de forma específica.

En 2023, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense aprobó el primer fármaco para la enfermedad de Alzheimer, un anticuerpo anti-amiloide

Lecanemab es la versión humanizada de estos anticuerpos que se generaron en ratón. El Dr. Lannfelt fundó BioArtic,

que trasladó el conocimiento de este anticuerpo para que se pudiera testar en humanos. Se inició un estudio en fase I que pudo pasar a fase II para estudiar cuál era la dosis más apropiada del fármaco; se determinó que la forma más efectiva de administración era la intravenosa cada 15 días, por lo que el paciente debe acudir de forma quincenal al hospital para la infusión intravenosa¹². Es importante señalar que esto implica que los pacientes dejan de ir al centro médico una vez cada seis meses en su seguimiento rutinario y pasan a tener que acudir con una frecuencia muy superior.

Posteriormente, junto a Biogen, se realizó un estudio en fase III en el que se incluyeron casi 900 pacientes en cada brazo del estudio¹³. El estudio CLARITY, con participación de centros españoles, confirmó que lecanemab era un tratamiento eficaz en la enfermedad de Alzheimer. A través de imágenes de la tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide, se observó una reducción significativa de la carga de amiloide cerebral en los pacientes tratados durante 18 meses. Se evaluó la eficacia con una escala que mide la cognición y la funcionalidad de la persona, concluyéndose que existía un deterioro más rápido en el grupo de placebo que en los pacientes tratados con lecanemab. La enfermedad continuaba progresando en todos los pacientes, pero a un ritmo menor en el grupo tratado, que mostraba un 27% de reducción de la progresión de la enfermedad de Alzheimer a los 18 meses (no de mejora). Esto equivale a que el individuo gana seis meses en funcionalidad (Figura 2).

El estudio CLARITY, con participación de centros españoles, confirmó que lecanemab era un tratamiento eficaz en la enfermedad de Alzheimer

Además de la reducción en la carga de amiloide cerebral, el tratamiento con lecanemab también provocó cambios en los biomarcadores que reflejan la biología subyacente de la enfermedad de Alzheimer, abarcando múltiples procesos patológicos. Durante los estudios clínicos, se utilizaron diversos marcadores para evaluar la patología amiloide, la patología Tau, la función sináptica y otros aspectos relevantes.

Durante los ensayos clínicos con lecanemab, se identificaron dos tipos de efectos adversos importantes: el edema cerebral y las microhemorragias¹⁴. Algunos pacientes desarrollaron áreas de edema cerebral debido a la permeabilidad vascular inducida por los anticuerpos del fármaco. Se registraron microhemorragias, que son eventos que pueden ocurrir de forma espontánea en la enfermedad de Alzheimer,

Estudio CLARITY-Estudio fase III de lecanemab en enfermedad de Alzheimer Mejora en la cognición y funcionalidad a los 18 meses

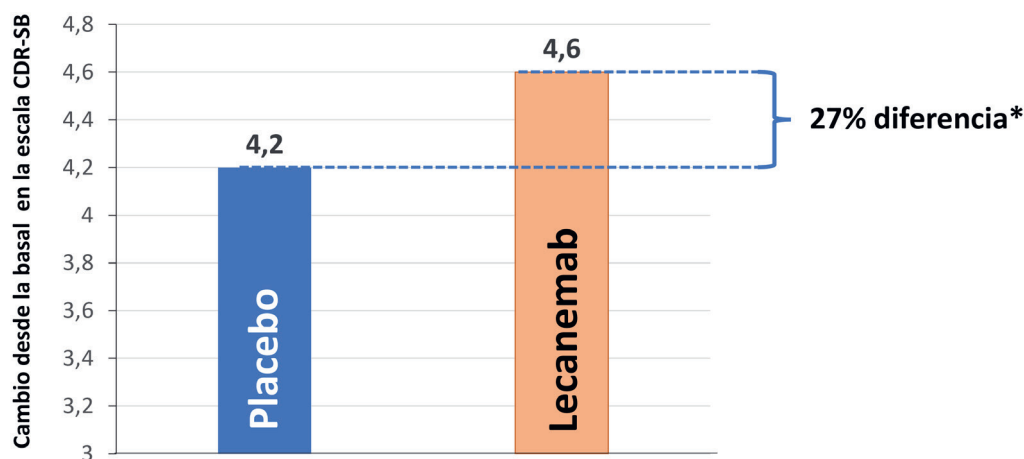


FIGURA 2. Resultados del estudio CLARITY: Estudio fase III de lecanemab en la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento con lecanemab a lo largo de 18 meses produjo una mejora estadísticamente significativa en la capacidad cognitiva y funcional de los pacientes tratados con lecanemab (* $p < 0,001$). CDR-SB: Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes.

pero que el tratamiento con lecanemab puede potenciar. La mayoría de los pacientes que experimentaron estos efectos adversos fueron asintomáticos, y los problemas se resolvieron suspendiendo una o dos dosis del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes optaron por abandonar el estudio debido al temor a estos efectos adversos. Además, se han registrado casos extremos en los que pacientes con antecedentes de ictus y que estaban bajo tratamiento con lecanemab fallecieron¹⁵. Por lo tanto, es crucial educar a la población sobre los posibles eventos graves que pueden surgir como consecuencia de estas medicaciones, y garantizar una supervisión cuidadosa de los pacientes, especialmente aquellos con condiciones preexistentes que puedan aumentar el riesgo de complicaciones.

Es crucial educar a la población sobre los posibles eventos graves que pueden surgir como consecuencia de estas medicaciones

Este primer fármaco ya ha sido aprobado en EE.UU., y cuenta con algunos meses de experiencia que están permitiendo aprender el modo de administración y cómo manejar este cambio en el tratamiento de los pacientes y su situación clínica desde las unidades de memoria.

Donanemab

El segundo fármaco de éxito en este ámbito es donanemab, un anticuerpo frente a una forma modificada del péptido amiloide β , que tiene una modificación del grupo piroglutamato y que se encuentra en las placas de amiloide β . Esto demuestra que existen distintos tipos de amiloide que pueden ser atacados, logrando un resultado exitoso¹⁶.

Durante el estudio fase II se observó que los efectos eran muy similares a los de lecanemab, con una reducción significativa del amiloide β a nivel cerebral; además, se evidenció un cierto beneficio cognitivo. En el estudio de fase III se replicaron los resultados previos, demostrando una reducción de la progresión de la enfermedad de Alzheimer de casi un 30%, llegando incluso al 35% en un subgrupo de pacientes. El diseño del estudio fue particularmente innovador, ya que clasificó a los pacientes en dos grupos, según su carga de patología Tau medida por PET de Tau. Un grupo tenía una carga baja de Tau, mientras que el otro presentaba una carga más alta, lo que indicaba un estado más avanzado de la enfermedad de Alzheimer¹⁷. El beneficio del tratamiento era mayor en aquellos pacientes con una carga baja de Tau¹⁸. Esto sugiere que donanemab puede

ser más efectivo en etapas tempranas de la enfermedad, cuando la carga de Tau es menor y la patología está menos avanzada. Este hallazgo subraya la importancia de abordar la enfermedad de Alzheimer desde una perspectiva biológica, y no solo basada en los síntomas clínicos.

Donanemab puede ser más efectivo en etapas tempranas de la enfermedad, cuando la carga de Tau es menor y la patología está menos avanzada

Los estudios sobre la proteína Tau han estado rezagados en comparación con los centrados en el amiloide β , principalmente debido a la complejidad de esta proteína y la falta de comprensión completa de su estructura y función¹, lo que ha derivado en numerosos ensayos clínicos fallidos en el pasado.

La proteína Tau puede ser una nueva diana terapéutica

Recientemente, la compañía Biogen ha llevado a cabo un estudio con un oligonucleótido antisentido, que es una secuencia de oligonucleótidos diseñada para reducir la expresión de la proteína Tau en el cerebro. Este enfoque requiere una punción lumbar para administrar el fármaco directamente en el líquido cefalorraquídeo, lo que permite que se difunda y que inhiba la producción de la proteína Tau en el cerebro¹⁹⁻²¹. Los resultados recientemente publicados de este estudio son prometedores, ya que indican que es posible reducir los depósitos de Tau en el cerebro. Los pacientes tratados mostraron una menor carga de Tau en comparación con el grupo de placebo. Esto sugiere que las lesiones asociadas con Tau pueden no ser tan irreversibles como se creía anteriormente; y es que, al cerrar el mecanismo de entrada de la proteína Tau, el propio mecanismo cerebral parece ser capaz de eliminar estos agregados.

Este avance conceptual es significativo, ya que sugiere que las lesiones relacionadas con la Tau pueden ser más dinámicas de lo que se pensaba anteriormente, en contraste con la creencia previa basada en observaciones *post mortem*. Estos hallazgos abren nuevas posibilidades para el desarrollo de tratamientos dirigidos a la patología Tau en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

Las lesiones relacionadas con la Tau pueden ser más dinámicas de lo que se pensaba

Todos estos hallazgos se pueden correlacionar con los resultados obtenidos en un estudio realizado en Edimburgo²²,

que muestra cómo la proteína Tau se acumula en su forma soluble (más dañina) en muchas partes del cerebro, e incluso en la sinapsis. Se observó que dentro de la sinapsis se encuentra la proteína Tau soluble, que es probablemente más lesiva que las formas más agregadas debido a su morfología y estructura.

Presente... y futuro

La convergencia entre el conocimiento acumulado y los avances tecnológicos es fundamental en el progreso hacia tratamientos más efectivos para la enfermedad de Alzheimer. Uno de estos avances tecnológicos prometedores es el uso de la técnica de ultrasonidos focalizados de baja intensidad. El LIFU (*low intensity focused ultrasound*) ha demostrado ser útil en el tratamiento no invasivo de diversas afecciones, como el temblor, mediante la generación de una lesión focalizada utilizando ultrasonidos. También se ha explorado su aplicación en la apertura selectiva de la barrera hematoencefálica, una barrera natural que protege al cerebro, pero que a menudo dificulta la penetración de medicamentos y terapias.

En un estudio reciente se utilizó la técnica de LIFU para abrir de manera controlada la barrera hematoencefálica en un lado del cerebro²³. Esto permitió una mayor penetración de los anticuerpos anti-amiloide utilizados como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer. Se observó que en el lado donde se abrió la barrera hematoencefálica, los anticuerpos penetraron de manera más efectiva, lográndose una mayor eliminación de las placas de amiloide en comparación con el lado contralateral.

Este enfoque ofrece una forma innovadora y potencialmente efectiva de administrar tratamientos dirigidos al cerebro, superando una de las principales barreras para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la de Alzheimer. Al facilitar la entrega precisa de agentes terapéuticos al cerebro, el LIFU representa un avance tecnológico emocionante en la lucha contra esta enfermedad devastadora. Probablemente, esta técnica no pueda ser aplicable en clínica, pero se trata de una prueba de concepto que evidencia cómo entramos en un ciclo virtuoso en el que el conocimiento acumulado se potencia con avances tecnológicos.

Actualmente, se espera la autorización de las autoridades sanitarias europeas sobre la aprobación de lecanemab y que la FDA haga un anuncio sobre donanemab. Respecto a donanemab en Europa, se espera información para julio de 2024. En definitiva, nos encontramos en una nueva era en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer,

marcada por importantes avances y descubrimientos. El desarrollo de fármacos como lecanemab y donanemab supone hitos significativos en el campo de la terapia biológica, ya que tienen el potencial de modificar el curso de la enfermedad y tratar a las personas en estadios patológicos iniciales. Lecanemab, como el primer tratamiento biológico aprobado capaz de modificar el curso de la enfermedad, ofrece nuevas esperanzas para el paciente y su familia; por su parte, donanemab resalta la importancia de intervenir en etapas tempranas de la enfermedad para maximizar los beneficios del tratamiento.

A pesar de los avances prometedores en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y la aprobación de nuevos medicamentos, aún existen numerosos desafíos por resolver. Así, por ejemplo, la situación de infusiones de lecanemab en EE.UU. está teniendo un efecto “bola de nieve”, ya que los pacientes acuden a los centros cada 15 días a la vez que se acogen nuevos pacientes, con lo que la situación está al borde del colapso en algunos centros. Por lo tanto, es crucial aprovechar el tiempo de espera para abordar estos

desafíos y crear la infraestructura necesaria para recibir y administrar estos fármacos de manera efectiva. Es esencial reconocer que aún quedan desafíos por resolver más allá de los 18 meses de seguimiento, y es crucial adaptar las infraestructuras de los centros de atención para hacer frente a estos retos. La preparación y fortalecimiento de los sistemas de atención médica son fundamentales para garantizar un acceso adecuado y efectivo a estos tratamientos.

A pesar de los avances prometedores en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y la aprobación de nuevos medicamentos, aún existen numerosos desafíos por resolver

En general, estos avances llenan de esperanza tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes y sus familiares, y representan un paso significativo hacia la mejora de la calidad de vida de quienes viven con la enfermedad de Alzheimer.

Referencias bibliográficas:

1. Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(7):399-415.
2. Lleó A, Cavado E, Parnetti L, Vanderstichele H, Herukka SK, Andreassen N, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(1):41-55.
3. Alcolea D, Beeri MS, Rojas JC, Gardner RC, Lleó A. Blood Biomarkers in Neurodegenerative Diseases: Implications for the Clinical Neurologist. *Neurology*. 2023;101(4):172-80.
4. Blennow K. Phenotyping Alzheimer's disease with blood tests. *Science*. 2021;373(6555):626-8.
5. Lleó A, Greenberg SM, Growdon JH. Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Annu Rev Med*. 2006;57:513-33.
6. Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023;9(2):e12385. Fe de erratas en: *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023;9(2):e12407.
7. Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, Warren A, Hughes D, Fidani L, et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature*. 1991;353(6347):844-6.
8. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;120(3):885-90.
9. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1995;375(6534):754-60.
10. Basun H, Bogdanovic N, Ingelsson M, Almkvist O, Näslund J, Axelman K, et al. Clinical and neuropathological features of the arctic APP gene mutation causing early-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008;65(4):499-505.
11. Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, Condron MM, Axelman K, Forsell C, et al. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Aβ protofibril formation. *Nat Neurosci*. 2001;4(9):887-93.
12. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):80.
13. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.
14. Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, Benzinger TS, Jack CR Jr, Poussaint TY, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Emerging Alzheimer Disease Therapeutics: Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022;43(9):E19-35.
15. Reish NJ, Jamshidi P, Stamm B, Flanagan ME, Sugg E, Tang M, et al. Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. *N Engl J Med*. 2023;388(5):478-9.
16. Bayer TA. Pyroglutamate Aβ cascade as drug target in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2022;27(4):1880-5.
17. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al.; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-27.
18. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1691-704.
19. Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) 2023—16th | ALZFORUM. (s. f.) [consultado 7 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/clinical-trials-alzheimers-disease-ctad-2023-16th>
20. Edwards AL, Collins JA, Junge C, Kordasiewicz H, Mignon L, Wu S, et al. Exploratory Tau Biomarker Results From a Multiple Ascending-Dose Study of BIIB080 in Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(12):1344-52.
21. Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ, Vijverberg EGB, De Deyn PP, Ducharme S, et al. Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med*. 2023;29(6):1437-47.
22. Colom-Cadena M, Davies C, Sirisi S, Lee JE, Simzer EM, Tzioras M, et al. Synaptic oligomeric tau in Alzheimer's disease - A potential culprit in the spread of tau pathology through the brain. *Neuron*. 2023;111(14):2170-83.e6.
23. Rezai AR, D'Haese PF, Finomore V, Carpenter J, Ranjan M, Wilhelmsen K, et al. Ultrasound Blood-Brain Barrier Opening and Aducanumab in Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2024;390(1):55-62.



¿Qué evidencia hay sobre la prevención de la demencia?

Dra. Gill Livingston

Departamento de Salud Mental en personas de edad avanzada del University College London (Reino Unido)

Gill Livingston es investigadora clínica enfocada en el estudio de las personas con demencia, tanto confirmada como con sospecha de desarrollarla, y de sus familias. Su trabajo es interdisciplinar y se centra en la investigación epidemiológica y biopsicosocial aplicada a la demencia para dilucidar los mecanismos implicados en su desarrollo y así codiseñar y ensayar intervenciones eficaces. Dirigió la Comisión Permanente de Lancet sobre Prevención, Intervención y Atención de la Demencia, para 2017, 2020 y la nueva para 2024. En ellas se realizaron nuevas investigaciones y metanálisis sobre el riesgo de desarrollar demencia a largo plazo, y una evaluación global de la evidencia actual en cuanto a las intervenciones. Los hallazgos han supuesto avances sustanciales en cuanto a la prevención y el retraso en la aparición de la demencia; además, han dado lugar a cambios en las políticas de algunos países con el objetivo de reducir el riesgo de demencia. Gill también investiga intervenciones para mejorar la vida de las personas con demencia y sus familias, así como del personal que las atiende, y tiene especialmente en cuenta a las poblaciones minoritarias y desatendidas. Es la investigadora principal



Gill Livingston

del programa START (STrategies for RelaTives) para cuidadores familiares, que ha demostrado efectos beneficiosos duraderos sobre los síntomas de depresión y ansiedad, ha aumentado la calidad de vida y ha demostrado ser rentable y que, además, podría suponer un ahorro económico en el abordaje de estas enfermedades.

Actualmente disponemos de sólidas evidencias que respaldan la idea de que la demencia puede ser prevenible; para ello, es fundamental conocer los factores de riesgo asociados con su desarrollo y fijar una serie de medidas para mitigarlos.

Se menciona con frecuencia que el aumento en la incidencia de demencia se debe en parte al hecho de que cada vez menos personas mueren a edades tempranas, lo que significa que más personas llegan a edades avanzadas en las que la demencia es más común. Sin embargo, al examinar la incidencia relacionada con la edad (que representa el número de personas con demencia por cada 100.000 individuos de una población de edad específica), se ha observado una disminución del 25% en los casos de demencia

en países de altos ingresos durante las últimas dos décadas. Este retroceso es importante, ya que sugiere que cambios en los factores de riesgo pueden tener un impacto significativo en la prevención de la demencia.

Cambios en los factores de riesgo pueden tener un impacto significativo en la prevención de la demencia

A pesar de estos avances, la demencia continúa siendo un problema de salud importante en varias regiones o países, incluidos Japón, Corea del Sur, Hong Kong, Brasil, India y Taiwán, donde se ha observado un crecimiento estable en la incidencia. Estos datos indican que la demencia,

potencialmente pero no inevitablemente, es prevenible. Hay dos mecanismos principales que pueden contribuir a la reducción de la incidencia de demencia: la reserva cognitiva y la reducción del daño cerebral. Estos mecanismos implican tanto la protección del cerebro contra el daño como la capacidad que tiene este órgano para compensar los efectos negativos del envejecimiento y la enfermedad.

Hay dos mecanismos principales que pueden contribuir a la reducción de la incidencia de demencia: la reserva cognitiva y la reducción del daño cerebral

Bases para prevenir las demencias

Por ahora, las mejoras apreciadas en este ámbito se han focalizado, fundamentalmente, en personas con mayor nivel educativo que residen en países con un nivel de ingresos alto, y también se han registrado más en hombres que en mujeres. En países con rentas bajas no se han observado mejoras, mientras que en países con rentas medias el potencial de mejora es muy significativo.

Algunos estudios han demostrado una relación entre la presencia de lesiones cerebrales y el desarrollo de demencia. Sin embargo, determinadas personas con estas lesiones neuropatológicas no presentan demencia ni problemas cognitivos¹. Este fenómeno se ha atribuido a lo que se conoce como reserva cognitiva, que se refiere a la capacidad del cerebro para tolerar o compensar los cambios patológicos y lesiones cerebrales sin experimentar síntomas clínicos de demencia. Esto significa que las

personas con una mayor reserva cognitiva pueden mantener un funcionamiento cognitivo normal o cerca de lo normal a pesar de la presencia de lesiones cerebrales. Una forma de aumentar la reserva cognitiva es participar en actividades que estimulen el cerebro.

Las personas con una mayor reserva cognitiva pueden mantener un funcionamiento cognitivo normal o cerca de lo normal a pesar de la presencia de lesiones cerebrales

Se han identificado una docena de factores de riesgo que pueden influir de forma relevante en el desarrollo de la demencia, que se clasifican según las etapas de la vida: temprana, mediana y tardía. En los primeros años de vida, factores como la educación, la pobreza, la nutrición y la salud cardiovascular pueden desempeñar un papel importante en el riesgo de demencia en etapas posteriores; por ejemplo, la falta de educación y la mala salud cardiovascular en la juventud pueden aumentar el riesgo de demencia en la edad adulta. Durante la mediana edad, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes, la hipertensión y la depresión pueden incrementar el riesgo de demencia, afectando sustancialmente a la salud cerebral y elevando la vulnerabilidad a esta enfermedad. Ya en las etapas avanzadas de la vida, el declive cognitivo y el adelgazamiento no intencionado de personas con sobrepeso pueden ser señales de demencia en desarrollo; en este sentido, es crucial destacar que el adelgazamiento observado en personas con demencia no constituye un factor de riesgo en sí mismo, sino más bien una consecuencia de la enfermedad (Figura 1).

Doce factores de riesgo

Etapas tempranas	Mediana edad (45-65)	Edad avanzada (>65)
• Menor educación	• Pérdida de audición periférica • Hipertensión • Obesidad • Traumatismo cerebral • Alcoholismo	• Tabaquismo • Depresión • Inactividad física • Polución atmosférica • Aislamiento social • Diabetes

FIGURA 1. Doce factores de riesgo para el desarrollo de la demencia.

Normalmente, las personas suelen presentar múltiples factores de riesgo que tienden a agruparse, lo que puede aumentar significativamente el riesgo de desarrollar demencia. Para evaluar la importancia de un factor de riesgo en la población, se utiliza la fracción atribuible en la población, que representa la proporción de casos de la enfermedad que podrían evitarse si se eliminara por completo ese factor de riesgo. La fracción atribuible en la población se calcula teniendo en cuenta cuánto aumenta el riesgo de tener la enfermedad debido al factor de riesgo en cuestión y la prevalencia de ese factor en la población. Cuanto más común sea el factor de riesgo, más importante será para la salud pública en general. Para estudiar y comprender estos factores de riesgo, es crucial emplear datos internacionales de demencia que permitan analizar el impacto de estos factores en diferentes países y poblaciones. La prevalencia y la importancia relativa de estos factores pueden variar entre países.

Factores de riesgo diana

Los 12 factores de riesgo apuntados no son los únicos; sin embargo, para fines de análisis y toma de decisiones en salud pública, es crucial centrarse en aquellos para los cuales existen evidencias sólidas y consistentes.

Dentro de los factores de riesgo evaluados mediante la fracción atribuible a la población a lo largo de la vida, se

destaca que la pérdida de audición es el más prevalente, seguido por una educación deficiente o escasa y el hábito de fumar. La combinación de estos tres factores constituye el 20% del total de la demencia potencialmente evitable, representando la mitad del 40% total (Figura 2).

De los factores de riesgo evaluados mediante la fracción atribuible a la población a lo largo de la vida, la pérdida de audición es el más prevalente, seguido por una educación deficiente o escasa y el hábito de fumar

Aunque otros factores pueden tener una contribución menor, no deben subestimarse debido a su frecuencia en la población. Su importancia radica en el gran número de personas afectadas por la demencia. Los principales factores de riesgo pueden mitigar su peligro cuando se consideran en conjunto con otros riesgos con los que tienden a agruparse.

La pérdida de audición ha sido reconocida como un factor de riesgo importante para el deterioro cognitivo y la demencia. Aunque inicialmente hubo dudas sobre su impacto, estudios recientes han confirmado su relevancia. Por ejemplo, un estudio clave realizado en 2022 con 126.903 participantes mostró que el uso de aparatos de ayuda auditiva, como los audífonos, se asociaba con una reducción del 19% en el riesgo de deterioro cognitivo y del

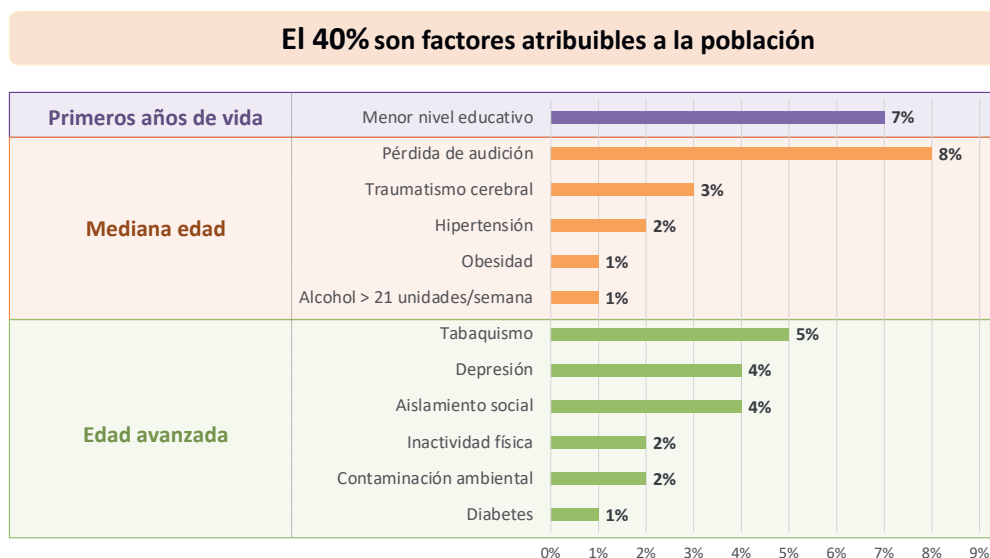


FIGURA 2. Fracción atribuible a la población y los factores que contribuyen en el desarrollo de la demencia.

17% en el riesgo de demencia². Sin embargo, estos hallazgos no establecen una relación causal directa, de modo que no se puede afirmar que el uso de audífonos prevenga la demencia, pero se sugiere que los audífonos podrían tener un impacto positivo en la salud cognitiva. Podría ser que las personas que utilizan estos dispositivos tengan un mejor acceso a la atención médica o a recursos socioeconómicos que afecten a su salud cognitiva.

La pérdida de audición ha sido reconocida como un factor de riesgo importante para el deterioro cognitivo y la demencia

También se ha documentado que pacientes con deterioro cognitivo leve que usaban audífonos tardaban un tiempo medio de cuatro años antes de desarrollar demencia, en comparación con los dos años de aquellos que no los utilizaban. Se considera, por lo tanto, que abordar la pérdida de audición podría tener beneficios en la salud cognitiva a largo plazo³.

En el ensayo multicéntrico ACHIEVE, llevado a cabo en EE.UU., se reclutaron individuos para evaluar su audición, uniéndose voluntariamente al estudio a través de una campaña de publicidad. Por lo general, las personas que participan de esta manera en los estudios suelen ser muy saludables, y durante los tres años que duró el estudio, no se observó ningún deterioro en su cognición. En consecuencia, no se objetivó ninguna mejora asociada al uso de audífonos⁴. Se realizó un análisis preespecificado (con un subgrupo previo de pacientes, denominado ARIC [*Atherosclerosis Risk in Communities*]), con pacientes de más edad, con una cognición inicial más baja, menor nivel educativo, y que mayoritariamente vivían solos y tenían predisposición al desarrollo de diabetes e hipertensión; se concluyó que el deterioro cognitivo era significativamente mayor en el grupo ARIC (24%) que en las personas que respondieron a los anuncios (8%).

El nivel educativo está estrechamente relacionado con la reserva cognitiva. Se sabe, por ejemplo, que las personas que han seguido durante más tiempo una educación reglada suelen tener una reserva cognitiva mayor. Durante mucho tiempo, se ha debatido si esto se debe a que las personas con más educación realizan actividades más estimulantes a nivel cognitivo en edades tardías o, en cambio, si estas actividades en sí mismas marcan la diferencia. Un estudio ha tratado de arrojar luz al respecto, evaluando a personas con educación limitada pero que desempeñaban trabajos cognitivamente estimulantes. Se descubrió que tener un trabajo cognitivamente estimulante reducía el

riesgo de demencia en un 20% en comparación con trabajos no estimulantes. Además, tener un nivel educativo más alto reducía el riesgo en un 27%. Las personas con una educación superior y con un trabajo cognitivamente estimulante registraban un riesgo aún menor, con una reducción del 37%. A nivel molecular, se descubrió que las personas con una mayor estimulación cognitiva mostraban un aumento en las proteínas relacionadas con la generación de un mayor número de conexiones sinápticas y la génesis de axones⁵. Existen algunas pruebas de que la jubilación puede aumentar el deterioro cognitivo y, en edades tempranas, puede desembocar en que la demencia aparezca antes.

El nivel educativo está estrechamente relacionado con la reserva cognitiva

En relación con el tabaquismo, se ha experimentado una notable reducción de este hábito en países con altos ingresos, pero no así en países con ingresos más bajos (donde, incluso, está aumentando). Dos estudios, uno realizado en Gran Bretaña y otro en Corea, han arrojado resultados significativos: los exfumadores redujeron su riesgo de demencia hasta alcanzar el nivel de la población general^{6,7}. Esto implica que nunca es demasiado tarde para dejar de fumar, ya que abandonar el hábito no solo reduce el riesgo de desarrollar cáncer y enfermedades cardíacas, sino también el de demencia.

Abandonar el hábito tabáquico no solo reduce el riesgo de desarrollar cáncer y enfermedades cardíacas, sino también el de demencia

Otro factor de riesgo relevante es la depresión. Las personas en proceso de desarrollar demencia tienen un cerebro más vulnerable y son más propensas a experimentar depresión. Asimismo, las personas que padecen depresión en la mediana edad muestran una mayor probabilidad de desarrollar demencia más adelante en la vida. Un estudio realizado a partir de datos del UK Biobank entre 2006 y 2010, incluyó a 354.313 participantes de entre 50 y 70 años, y se realizó un seguimiento durante 12 años. Los resultados mostraron que las personas con depresión tenían una tasa de demencia un 51% mayor en comparación con aquellas sin depresión. Sin embargo, las que recibieron tratamiento (ya sea con antidepresivos, psicoterapia o una combinación de ambos) experimentaron una reducción de este riesgo. Incluso en aquellas en las que la depresión mejoró sin tratamiento, también se observó una disminución del riesgo de demencia⁸.

Las personas que padecen depresión en la mediana edad muestran una mayor probabilidad de desarrollar demencia más adelante en la vida

Además, se ha demostrado en diversos estudios que la contaminación del aire está asociada con un mayor riesgo de desarrollar demencia. Esta contaminación puede proceder de fuentes como el humo del tubo de escape de vehículos, la gasolina, el diésel y la madera utilizada en el transporte e industria. Se han realizado metanálisis en China, Francia y Canadá, entre otros lugares, que han mostrado consistentemente que las zonas menos contaminadas presentan mejores resultados en los test de evaluación cognitiva de la población, asociándose también con un menor riesgo de demencia⁹⁻¹¹.

La contaminación del aire está asociada con un mayor riesgo de desarrollar demencia

La hipertensión persistente durante la vida adulta se ha asociado con un mayor riesgo de demencia en la vida tardía. Sin embargo, tratar la presión arterial alta puede reducir este riesgo de demencia, y estos beneficios se observan años después de comenzar el tratamiento¹²⁻¹⁴.

La hipertensión persistente durante la vida adulta se ha asociado con un mayor riesgo de demencia en la vida tardía

Medidas que se deberían implementar

Cambiar estos factores de riesgo puede tener un impacto significativo en el desarrollo de la demencia, y cada día contamos con más pruebas al respecto. La cognición puede mejorar con el uso de audífonos, la reducción de la contaminación ambiental, el tratamiento de la hipertensión y la depresión, el cese del hábito de fumar y la realización de trabajos cognitivamente estimulantes. Es fundamental que las personas con riesgo tomen medidas para implementar estos cambios, ya que pueden marcar una gran diferencia en su salud.

Existen diferencias en el riesgo entre países, pero también entre diferentes etnias que residen en una misma ubicación. Un estudio en Nueva Zelanda señala que las personas de origen maorí tenían un riesgo más elevado de desarrollar demencia en comparación con las de origen europeo, seguidas por las personas de origen del este asiático. En Brasil se encontró que las personas con bajos recursos económicos presentaban un mayor riesgo de desarrollar demencia en comparación con aquellas de mayores ingresos.

En el año 2021 en Estados Unidos se adoptó un Plan Nacional para la Demencia con el objeto de tratar de reducir la carga de los factores de riesgo. El objetivo es reducir sustancialmente diez potenciales factores de riesgo (descenso del 15% para 2030), de forma que para el año 2050 se haya podido reducir en 1,2 millones el número de ciudadanos con enfermedad de Alzheimer. En Gran Bretaña también están abordando el problema de la demencia en las edades medias de la vida para prevenir el desarrollo de demencia.

En conclusión, hay que ser ambiciosos en la prevención de la demencia. El desarrollo de tratamientos que modifiquen las enfermedades que la causan no va a erradicar la necesidad de prevención; siempre que sea posible, es mejor prevenir. Y es que más del 40% de las demencias son potencialmente evitables. Actualmente, contamos con estrategias claras para ayudar en la prevención de la demencia, como el uso de audífonos, dejar de fumar, controlar la presión arterial, reducir la contaminación ambiental y tratar la depresión. Abordar estos riesgos puede proporcionar más años de vida saludable y, en muchos casos, incluso prevenir el desarrollo de la demencia. Además, la prevención generará ahorros significativos en términos de costes de atención médica y cuidados. Tanto a nivel individual como desde el ámbito político, todos tenemos la capacidad de realizar cambios significativos en la prevención de la demencia.

Hay que ser ambiciosos en la prevención de la demencia. Todos tenemos la capacidad de realizar cambios significativos en la prevención de la demencia

Referencias bibliográficas:

1. Cholerton B, Larson EB, Baker LD, Craft S, Crane PK, Millard SP, et al. Neuropathologic correlates of cognition in a population-based sample. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(4):699-709.
2. Yeo BSY, Song HJJMD, Toh EMS, Ng LS, Ho CSH, Ho R, et al. Association of Hearing Aids and Cochlear Implants With Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2023;80(2):134-41.
3. Buchholz M, McClean PL, Bauermeister S, Todd S, Ding X, Ye Q, et al. Association of the use of hearing aids with the conversion from mild cognitive impairment to dementia and progression of dementia: A longitudinal retrospective study. *Alzheimers Dement (N Y).* 2021;7(1):e12122.
4. Lin FR, Pike JR, Albert MS, Arnold M, Burgard S, Chisolm T, et al.; ACHIEVE Collaborative Research Group. Hearing intervention versus health education control to reduce cognitive decline in older adults with hearing loss in the USA (ACHIEVE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10404):786-97.
5. Kivimäki M, Walker KA, Pentti J, Nyberg ST, Mars N, Vahtera J, et al. Cognitive stimulation in the workplace, plasma proteins, and risk of dementia: three analyses of population cohort studies. *BMJ.* 2021;374:n1804.
6. Jeong SM, Park J, Han K, Yoo J, Yoo JE, Lee CM, et al. Association of Changes in Smoking Intensity With Risk of Dementia in Korea. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2251506. Fe de erratas en: *JAMA Netw Open.* 2023;6(2):e232452.
7. Raggi M, Dugravot A, Valeri L, Machado-Fragua MD, Dumurgier J, Kivimäki M, et al. Contribution of smoking towards the association between socioeconomic position and dementia: 32-year follow-up of the Whitehall II prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;23:100516.
8. Yang L, Deng YT, Leng Y, Ou YN, Li YZ, Chen SD, et al. Depression, Depression Treatments, and Risk of Incident Dementia: A Prospective Cohort Study of 354,313 Participants. *Biol Psychiatry.* 2023;93(9):802-9.
9. Abolhasani E, Hachinski V, Ghazaleh N, Azarpazhooh MR, Mokhber N, Martin J. Air Pollution and Incidence of Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* 2023;100(2):e242-54.
10. Letellier N, Gutierrez LA, Duchesne J, Chen C, Ilango S, Helmer C, et al. Air quality improvement and incident dementia: Effects of observed and hypothetical reductions in air pollutant using parametric g-computation. *Alzheimers Dement.* 2022;18(12):2509-17.
11. Wang X, Younan D, Millstein J, Petkus AJ, Garcia E, Beavers DP, et al. Association of improved air quality with lower dementia risk in older women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(2):e2107833119.
12. Cunningham EL, Todd SA, Passmore P, Bullock R, McGuinness B. Pharmacological treatment of hypertension in people without prior cerebrovascular disease for the prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD004034.
13. Hughes R, Rapsomaniki E, Janson C, Keen C, Make BJ, Burgel PR, et al.; NOVELTY study investigators. Frequent productive cough: Symptom burden and future exacerbation risk among patients with asthma and/or COPD in the NOVELTY study. *Respir Med.* 2022;200:106921.
14. Peters R, Xu Y, Fitzgerald O, Aung HL, Beckett N, Bulpitt C, et al.; Dementia Risk REDuCTION (DIRECT) collaboration. Blood pressure lowering and prevention of dementia: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(48):4980-90.

debate

Moderadora:

Erika Pastrana

Mesa redonda:

Prof. Bart de Strooper

Dra. Gemma Salvadó

Dr. Alberto Lleó

Dra. Gill Livingston





Para finalizar, un **debate** con los ponentes, moderado por **Erika Pastrana**, para profundizar y comentar los diferentes enfoques descritos a lo largo de la sesión y responder las preguntas de los asistentes.

Si fuéramos capaces de retrasar en cinco años el inicio de la enfermedad de Alzheimer sintomática, ¿compensaríamos el incremento previsible del número de casos en los próximos 25 años? ¿Qué podemos esperar para las personas con enfermedad leve y precoz con el uso de los nuevos fármacos? ¿Qué puede variar en la carga de la enfermedad a nivel sanitario y social? ¿Qué aportarán estos nuevos tratamientos sobre el curso de la enfermedad?

Alberto Lleó: Estos son los primeros tratamientos que modifican el curso de la enfermedad. Hoy en día, en los estudios solamente se han incluido pacientes que ya presentan la enfermedad y están en la fase clínica de deterioro cognitivo leve o de demencia leve. Actualmente, estos mismos fármacos se están investigando en personas que no muestran síntomas, pero que tienen la biología de la enfermedad, con biomarcadores positivos. Hay dos estudios en marcha, uno con lecanemab y otro con donanemab; si estos fármacos realmente funcionan, sí podremos hablar de retrasar el inicio de la enfermedad o el comienzo de los síntomas, pero en estos momentos todavía no hay datos. En los próximos años sabremos si realmente con estos recursos podemos retrasar el comienzo de la enfermedad.

En cuanto al dato de retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer durante cinco años que podría reducir a la mitad los casos previstos, viene dado porque como la edad media de comienzo de esta enfermedad

son 73 años, si lo retrasamos cinco años, lo más probable es que muchas de estas personas fallezcan por otras causas.

Respecto al curso de la enfermedad, es cierto que hay un cierto retraso en su progresión en los pacientes que reciben estos nuevos fármacos. Se han presentado datos nuevos a tres y cuatro años, obtenidos con alguno de estos fármacos, donde se aprecia que esta diferencia aumenta. Falta todavía contar con datos de su efecto a más largo plazo, y que nos permitan determinar si el 27% de reducción en la progresión de la enfermedad puede aumentar a medida que pasa el tiempo en el que los pacientes son tratados. Faltan muchas cosas aún por conocer y aprender; lo único que está claro es que la administración de estos fármacos —si finalmente se aprueban en Europa y en España— va a precisar de una serie de cambios estructurales, en nuestra forma de actuar y en los recursos que se han de emplear.

Bart de Strooper: Solo quería añadir que creo que, aparte de la medicación, la Dra. Livingston también ha mostrado cómo hay cambios conductuales y en el estilo de vida que pueden influir en la progresión de la enfermedad. Aplicando cambios conductuales y con medicación, quizá podamos ganar un par de años más. En general, el mensaje es positivo y optimista.

También quisiera hablar de los anticuerpos. En este sentido, el efecto no es enorme, pero hay un efecto claramente

demostrable y medible. Como he tratado de transmitir en mi charla, la medicación en el sida o el cáncer también empezó con pequeñas diferencias. Ahora lo que debemos hacer es estudiar qué perfil de pacientes se beneficia más del uso de estos fármacos. Quizá en unos años sea necesario revisar a quién se le están suministrando estos fármacos, pero mientras tanto es importante que la industria compruebe que merece la pena invertir en esto, ya que, si consideran que no pueden obtener beneficio, carecerán del estímulo para continuar desarrollando y mejorando los tratamientos. En estos momentos, las compañías farmacéuticas están intentando manufacturar un anticuerpo mejor que el disponible actualmente; se están haciendo modificaciones para que no sea intravenoso sino subcutáneo, para que se pueda administrar en Atención Primaria y no haya que acudir al hospital. Estos avances se esperan para los próximos dos o tres años, con las nuevas formulaciones. Además, otros grupos de investigación están desarrollando mejoras que favorecen la posibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica, para que se alcancen niveles mayores de fármaco activo en el encéfalo, aumentando la penetración del 1-2% al 5-6%, lo que permitiría reducir las dosis.

El ensayo con donanemab es muy interesante, ya que se ha tratado a los pacientes durante un año hasta que la tomografía por emisión de positrones de amiloide es normal y entonces dejan el tratamiento para observar qué sucede. A esto se incorporarán nuevas medicaciones, que permiti-

rán continuar tratando a los pacientes después de la eliminación del amiloide.

Debemos entender todo esto como el principio de una historia muy prolongada y relevante.

El nivel de formación es muy distinto entre las personas que se encuentran en la vejez actualmente y las nuevas generaciones, y creo que es uno de los factores de mayor peso en la evolución de la enfermedad de Alzheimer. ¿Hasta qué punto se tiene esto en cuenta en las estimaciones sobre la incidencia futura de la enfermedad?

Gill Livingston: Creo que las cosas cambiarán enormemente en el futuro, más incluso de lo que lo han hecho en los últimos años. Está claro que el nivel educativo ha ayudado muchísimo, ya que cada vez hay más gente con un buen nivel educativo, especialmente en los países de altos ingresos. Sin embargo, aún hay muchas personas que no tienen este nivel académico superior.

Además, en muchos países ricos lo que sucede es que muchas personas presentan diabetes e hipertensión, de forma que, por un lado, pueden tener menos riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer, pero lo compensan por otro. Por eso, además de adoptar medidas individuales, hay que pensar en el desarrollo de políticas que se puedan implementar a nivel general. Es más probable que las personas que hagan deporte y se cuiden más tengan menos riesgo de desarrollar diabetes e hipertensión arterial. Y si hubiera alimentos de buena calidad que se pudieran adquirir a una distancia a la que se pueda ir andando, también disminuiría la cantidad de polución en el aire. La contaminación se ve altamente afectada por las acciones políticas, no solamente por las acciones individuales.

Estamos empezando a hacer ensayos clínicos para ayudar a personas sin tanta educación a cambiar su estilo de vida, ya que no tenemos que pensar solo en las personas de altos ingresos. Y en este sentido es fundamental el respaldo de los gobiernos.

En cualquier caso, creo que hay esperanza, ya que empezamos a saber qué hacer y cómo hacerlo. Soy optimista en cuanto al futuro, tanto por los avances que se están registrando a nivel farmacológico como por la revolución política y en los estilos de vida.

Hace años, en Medicina, se enseñaba que en la enfermedad de Alzheimer los síntomas de demencia aparecían unos 20 años antes de lo que sería normal por el envejecimiento, ¿cuáles son los motivos por los que ha cambiado este concepto?

Bart de Strooper: Cuando yo estudiaba Medicina en los años 80, me enseñaron justo eso, pero el cambio procede del mayor conocimiento con el que contamos ahora mismo; actualmente, sabemos mucho más acerca de la enfermedad. He sido testigo de todo lo que hemos ido aprendiendo estos años. Este es el motivo fundamental: el considerable incremento del conocimiento médico sobre la enfermedad de Alzheimer. El problema con este trabajo es que es muy lento, y la sociedad quiere que los cambios sucedan en pocos años; pero, desgraciadamente, hay cosas que requieren mucho tiempo para llegar a comprenderse. Encontrar e identificar los tratamientos óptimos llevará un tiempo. La guerra contra el cáncer empezó en los años 70 y la guerra contra el sida en los 80, mientras que la batalla contra la demencia acaba de empezar, con lo que necesitamos tiempo y acumular conocimiento. El conocimiento es lo que nos impulsará para avanzar.

Alberto Lleó: Quisiera añadir que la paciente que Alois Alzheimer describió era una mujer con poco más de 50 años. Ello se asoció a la idea de que la enfermedad era de gente joven, y esta idea tardó décadas en revertirse, hasta que los estudios neuropatológicos demostraron que la demencia senil en realidad correspondía a la misma enfermedad.

¿Se sabe por qué la forma fosforilada de Tau es un marcador tan específico de enfermedad de Alzheimer? ¿Se va a usar esta forma tan específica para hacer anticuerpos?

Gemma Salvadó: En realidad, no lo sabemos. Parece que es una mezcla de varios factores, ya que no solo influye que sea la forma fosforilada, sino también el modo de medirla. En un estudio llevado a cabo por nuestro grupo evaluamos diez biomarcadores diferentes y había distintas versiones del p-Tau217, los cuales tenían precisión muy distinta. Es decir, medir con espectrometría de masas no es lo mismo que medir con un inmunoensayo. Dicho esto, parece que el marcador es muy específico de las placas de amiloide, lo cual podría ser la causa de que sea tan buen marcador. Necesitamos mucha más investigación para saber qué está pasando y por qué es tan específico de la enfermedad.

Consideramos que el p-Tau217 es una mezcla que aporta información sobre el amiloide y sobre la patología Tau, por lo que podría ser el paso intermedio entre la patología amiloide y la patología Tau. Necesitamos investigar mucho más para entender los cambios que suceden en la proteína Tau y cómo están relacionados con la patología. De esta forma, podremos saber si actuando sobre un fragmento en particular podemos retrasar o modificar el curso de la enfermedad.

Alberto Lleó: Quisiera añadir que los anticuerpos contra diferentes regiones de Tau se están investigando en la enfermedad de Alzheimer, y hay en marcha estudios fase II y fase III a cargo de diversas compañías contra diferentes regiones de la proteína Tau. Sin embargo, hasta ahora no han dado resultados positivos. Existe cierta controversia porque los anticuerpos no penetran bien dentro de las neuronas, por lo que hay un debate abierto acerca de cuál podría ser el potencial mecanismo de acción. Se cree que en esta propagación de la proteína Tau de una neurona a otra podría haber un mecanismo de bloqueo, pero son estudios que están en marcha y estamos esperando los resultados, aunque es una de las estrategias que se está evaluando.

Me gustaría saber si existe un gen que puede estar vinculado con un colesterol en sangre elevado y la aparición de enfermedad de Alzheimer.

Gill Livingston: Es una gran idea reducir el colesterol, sin duda. Este es un campo que debería estudiarse.

Bart de Strooper: Se trata de la variante *APOE4*, la cual tiene múltiples presentaciones. Es muy importante para el metabolismo lipoproteico, pero en la enfermedad de Alzheimer es el factor más relevante porque determina la formación de placas amiloides. No se sabe con certeza por qué ocurre esto. Hemos hecho experimentos, y el efecto principal de la *APOE4* es inducir la formación de placas. Desconozco cuál es el vínculo con el metabolismo lipídico y si realmente nos va a permitir avanzar en el entendimiento y tratamiento de la enfermedad. En cualquier caso, estoy de acuerdo en que bajar los niveles de lípidos mejorará la circulación de la sangre en general y, por lo tanto, también se conseguirá un mejor riego sanguíneo cerebral. Hay que mantener un sistema cardiovascular saludable, importantísimo para el cerebro.

No hemos hablado mucho de las oportunidades que ofrece la glía. Se han comentado las terapias contra amiloide y Tau, pero la glía —tanto como marcador como por su papel en la reducción de la inflamación—

también podría tener un gran potencial para el manejo de la enfermedad de Alzheimer.

Bart de Strooper: No he tenido tiempo de hablar acerca de este tema, pero en mi laboratorio la mayoría de los investigadores trabajan en ello. Estas células no neuronales tienen una reacción muy diferente al amiloide, con lo que no podemos extrapolar el conocimiento que tenemos acerca de la reacción observada en neuronas. Es importante porque hay genes relacionados con la aparición de la enfermedad que están expresados en la microglía y que modulan la forma en la que reacciona la microglía al amiloide. Por este motivo afirmo que la enfermedad de Alzheimer no es la acumulación de amiloide, sino cómo reaccionan las células del cuerpo al amiloide. Esto explicaría el hecho de que haya personas con depósitos de amiloide que están aparentemente sanas, mientras que otras que tienen niveles similares de depósitos de amiloide muestran enseguida la presencia de un trastorno. Las células gliales son extremadamente importantes.



Presentation

This is the sixteenth edition of a series of conferences that has a consolidated trajectory, an activity that is developed in collaboration with Springer Nature, which is responsible for proposing a series of current and interesting topics to the Ramón Areces Foundation for them to select the most suitable to discuss in this forum each year.

This year, there was unanimity when choosing the topic of debate, betting on dementia. It is an issue that concerns us all. In addition, unlike other illnesses, patients with dementia generally do not themselves choose to go to the consultation to ask for help for this disorder; usually this visit is propitiated by their relatives. It is, without a doubt, a disease that others usually detect.

We face a syndrome, not a disease; that is, we fight against a set of clinical manifestations common to various diseases. Among dementias, Alzheimer's disease currently plays a greater role since it accounts for approximately 60% of all dementias; however, it is not the only disorder that concerns us, and concerns us within the so-called dementias.

This is an ideal time to address dementias in this forum since we are seeing the light at the end of the tunnel. We have new resources and diagnostic possibilities, as well as promising treatments – the result of arduous and intense basic and clinical research.



Emilio Bouza Santiago
President of the Scientific Council
of the Ramón Areces Foundation

When reviewing the years that we have been organising these conferences, it is possible to think that we are going to run out of themes or that our format could become obsolete. However, every year, we have a full auditorium again; not only that, but now it is also possible to follow the conferences via *streaming* from anywhere on the planet.

At the Springer Nature team, we believe that the key is to continue making available to the scientific and non-scientific public topics that bring us closer to the advances of research in aspects that concern society (e.g. neurodegenerative diseases that today we revisit with dementia, or artificial intelligence and biomimetic sensors that we saw a few years ago). It is very satisfying for us to be able to continue this collaboration and, with this, to contribute to the important mission of Springer Nature and the Ramón Areces Foundation of Disseminating the Scientific Avant-garde both outside and within our borders.

We thank the Ramón Areces Foundation once more for the opportunity to collaborate in these conferences, and we thank its Scientific Committee, represented by Professor Emilio Bouza, for their accurate choice of the topics discussed. We also express our gratitude to the General Director of the Foundation, Mr Raimundo Pérez-Hernández y Torra, and to Mr Manuel Azcona, Director of Communication, for the trust placed in us to continue organising these conferences over the years.

My Aunt Esperanza was a fantastic cook. At family gatherings, her nephews always waited for her to bring some of her exquisite dishes or delicious desserts; however, for a few months, they had to be aware of her when she entered the kitchen as little by little she was forgetting those wonderful recipes. The mother of my friend Rosa forgot that she had children, and she called the oldest of them, Fernando, “Uncle Luis”. Many people in the world suffer from dementia with figures expected to triple by the year 2025. Many of us are experiencing how dementia not only affects patients but also interferes with the lives of those who surround them. The enormous social impact of these diseases has led the World Health Organization to develop a global action plan to alleviate their effects; this is the first plan of its kind proposed for a non-contagious disease.

This year, the title of the conference was ‘Conquering dementia’. We have used the verb ‘conquering’ because we know that even though much progress has been made in recent years we still have a long way to go. From Springer Nature, our commitment to the study of dementia is materialised in the 2023 publication of more than 180 books and approximately 11,000 articles dedicated to this topic, and in the publication of journals such as *Nature Aging* or the already veteran *Drugs & Aging*, with more than 30 years in business.

The second part of the title is ‘Medical advances and social implications’ because we are aware of the extensive journey and the great impact of dementia. Professor Bart de Strooper brings us closer to the latest advances in terms of the earliest stages and the molecular bases that are gradually becoming known; all these advances may help to design better treatment strategies in the future. At the level of diagnosis, Gemma Salvadó, one of our leading national researchers, explains the advances that are being made in terms of detectable biomarkers in blood and other fluids, which will facilitate a more precise diagnosis of these diseases. With respect to treatment, Alberto Lleó has experienced the latest advances in biological treatments for the early stages of the disease. Finally, we also address how to prevent dementia with actions available to everyone. Gill Livingston shows us the results of her preventive programmes, which have yielded very encouraging results and have even inspired changes in health policy in some countries.



Soledad Santos

Director of Scientific Services in Europe,
Springer Healthcare, a Springer Nature business

introduction



Erika Pastrana

Editorial Director of Nature Journals,
New York, USA

Erika Pastrana has a degree in Biochemistry and Molecular Biology from 'Universidad Autónoma de Madrid' and was granted a doctorate at the same university, investigating the cellular and molecular mechanisms responsible for promoting the regeneration of damaged axons in the mammalian central nervous system.

After her doctoral thesis, Erika went to New York for four years where she did her postdoctoral studies at Columbia University studying neurogenesis and neural lineage progression mechanisms in adult mice. She began her publishing career in 2010 as editor at Nature Methods, where she was in charge of neurosciences, and in March 2014 she moved to the Nature Communications journal as Team Manager. In April 2017 she began as Executive Editor in the Division of Nature Research Journals and, in 2019, as Editorial Director of Nature Journals, being responsible for the management and editorial direction of applied sciences and chemistry, including Nature Biotechnology, Nature Medicine, Nature Biomedical Engineering – among others – and, more recently, Nature Electronics, Nature Mental Health and Nature Machine Intelligence.

Erika is part of the Nature Research management team and is responsible for the development and implementation of new editorial policies, practices and workflows.



Introduction

In this cycle of conferences, we have the opportunity to learn from national and international experts who bring us closer to the best scientific, clinical and social advances. In this case, the focus is on dementia, which has become one of the greatest health challenges of our century. One of the most devastating aspects of this disease is to appreciate how, little by little and in a gradual and almost invisible way, it sweeps away some of the fundamental characteristics that the human being has: memories, mood, self-confidence and self-sufficiency.

The figures for dementia are far from positive. There are more than 55 million people suffering from any of these diseases worldwide, which exceeds the prevalence of cancer. Alzheimer's disease, which constitutes 60% of dementia cases, is already present in approximately 10% of people over 65 years of age and in 50% of people over 85 years of age. Given these findings, there is no doubt that practically everyone, in a direct or indirect way, will suffer from the consequences of this disease.

However, although the figures are chilling, a window of hope has opened. Fortunately, it is estimated that up to 35% of dementia cases can be prevented through improvements in education, in the management of cardiovascular diseases, in lifestyle and exercise habits, etc. It is also very encouraging to see how new therapies have been approved in recent years that are ultimately reducing the devastating cognitive symptoms of this disease. Finally, important progress is also being made in the field of biomarkers of this disease so that it can be detected earlier. To publicise some of these advances, in this meeting we have world experts who are leading these investigations.

lectures

→ **EARLY STAGES OF ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER FORMS OF DEMENTIA**

Prof. Bart De Strooper

Professor of Molecular Medicine at KU Leuven and VIB (Belgium) and Research Professor in Dementia at University College London (UK)

→ **BIOMARKERS FOR ALZHEIMER'S DISEASE: RESEARCH, CLINICS AND CLINICAL TRIALS**

Dr. Gemma Salvadó

Research Unit of the Memory Clinic. Malmö Department of Clinical Sciences, Lund University, Lund (Sweden)

→ **NEW BIOLOGICAL THERAPIES IN ALZHEIMER'S DISEASE**

Dr. Alberto Lleó

Director of the Neurology Department of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (Spain)

→ **WHAT IS THE EVIDENCE ON THE PREVENTION OF DEMENTIA?**

Dr. Gill Livingston

Department of Mental Health in the Elderly, University College London (United Kingdom)



Early stages of Alzheimer's disease and other forms of dementia

Prof. Bart de Strooper

Professor of Molecular Medicine at KU Leuven and VIB (Belgium) and Research Professor in Dementia at University College London (UK)

Professor Bart De Strooper is the founder of the UK-Dementia Research Institute and was its director from October 2016 to June 2023. Research by Professor De Strooper has focused on elucidating the mechanisms underlying Alzheimer's disease and Parkinson's disease. His main findings are the identification of γ -secretases (intramembrane proteases) and their role in the proteolysis of the precursor proteins amyloid and Notch. His group has studied microRNAs, mitochondria and, more recently, the role of different types of brain cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. He obtained a medical degree in 1985 and a doctorate in 1991 from the Katholieke Universiteit (KU) Leuven. He completed his postdoctoral studies at the European Laboratory for Molecular Biology in Heidelberg, Germany. In 2018, Professor De Strooper, along with John Hardy, Christian Haass and Michel Goedert, was awarded the Brain Prize for their pioneering research on the genetic and molecular bases of



Bart de Strooper

Alzheimer's disease, and that same year, he also received the European Grand Prix. for Research (France). He is an elected member of the European Molecular Biology Organization (EMBO) and of the United Kingdom and United States academies of medicine.

Professor De Strooper expressed his thanks for the invitation to participate in these conferences. He also confessed the difficulty of facing the public and explaining his work in the past, which he found terrifying due to the scarcity of tangible results it could show. Currently, the situation has improved, and initial progress is being made, although there is still a long way to go.

The magnitude of the neurodegeneration problem is enormous and has a worldwide effect.¹ A continuous increase in the prevalence of the disease is expected, with developing countries being the most affected due to the increasing aging of the population. Hence, there is a need for the development of possible solutions or treatments to prevent the progression of neurodegeneration.

Overcoming difficulties

The main difficulty in coping with dementia lies in the complexity of the brain, which poses a significant challenge for research seeking solutions to slow or stop neurodegeneration. In addition, another major obstacle is the lack of investment in this field. If the level of research in the field of neurodegeneration is compared with that of other diseases, such as AIDS and cancer, there is a clear disparity in resources and care. While the number of AIDS-related publications has remained constant for years, research on Alzheimer's disease has gradually increased, reaching figures comparable to those for AIDS in 2015. However, there remains a large gap between these disease studies,

although the number of people affected by dementia is greater.

The main difficulty in coping with dementia lies in the complexity of the brain

Similarly, when comparing the information available on cancer and neurodegeneration in the most common scientific databases, it was observed that there was 18 times more knowledge about cancer and 15 times more publications. This disparity suggests that the lack of progress in the field of neurodegeneration can be attributed, at least in part, to a lack of investment and dedicated attention. Undoubtedly, the greatest degree of success that can be achieved in the investigation of a disease occurs when there is a continuous investment, as has been proven in the case of cancer. Therefore, a sustained investment effort should be made in a timely manner similar to that carried out in oncology to promote knowledge in the field of neurodegeneration.

A sustained investment effort should be made in a timely manner similar to that carried out in oncology to promote knowledge in the field of neurodegeneration

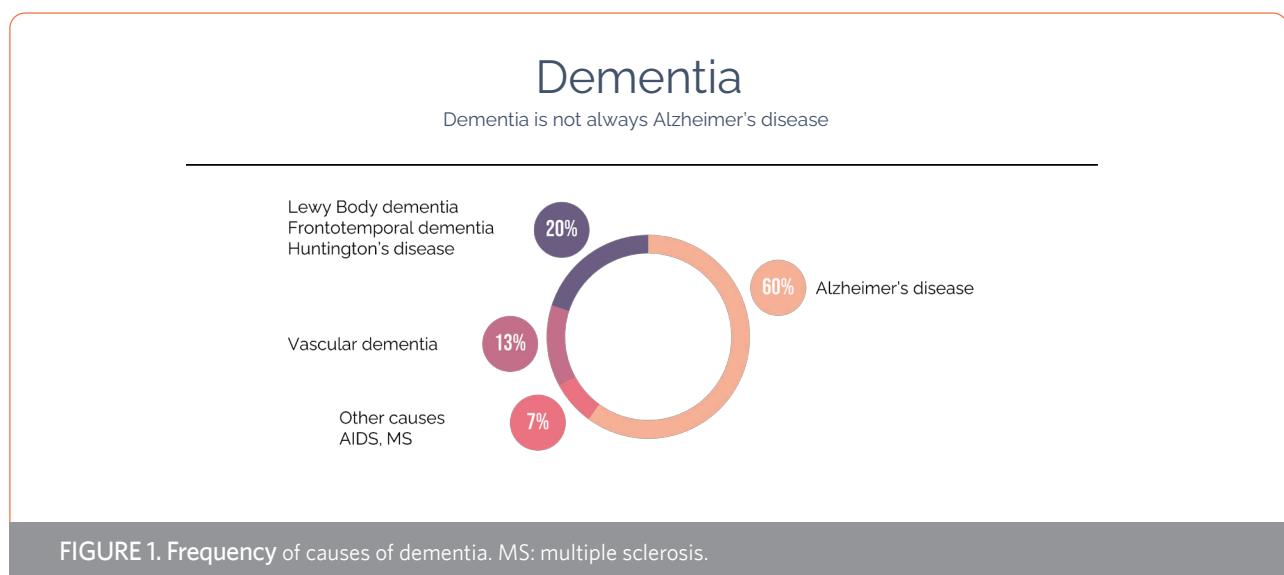
Another problem that arises in medical research and development is the confusion that exists between Alzheimer's disease and dementia. Dementia is not always an Alzheimer's disease since dementia is considered a symptom and not a disease in itself, which makes it 'impossible' to cure. However, the underlying pathologies that contribute to dementia, such as Alzheimer's disease, can be treated.

It is estimated that 60% of people with dementia suffer from Alzheimer's disease, according to brain lesions observed in autopsies of deceased persons with dementia. These lesions include amyloid plaques and neurofibrillary tangles. Despite this, there are many other causes of dementia, one of the most underestimated being vascular dementia, which is caused by insufficient blood supply to the brain, resulting in oxygen deprivation that affects normal functioning (Figure 1).

It is estimated that 60% of people with dementia suffer from Alzheimer's disease

When studying the brains of patients with Alzheimer's disease lesions, the presence of other lesions related to different pathologies, such as Parkinson's disease, is often observed. This suggests that in many cases, patients suffer from mixed neurodegeneration caused by more than one disease. Therefore, to treat these patients effectively, it will be necessary to address each disease separately, which implies that there is no single miracle drug available to cure dementia in its entirety.

Alzheimer's disease does not always manifest as dementia since the symptoms are determined by the affected brain regions. Some patients do not have memory problems since their hippocampus is not affected. For example, in certain cases, they can show lesions in the visual cortex or in the grey matter, which leads them to visit a doctor for vision problems instead of memory problems. Over time, as the lesions spread through the brain, these patients can develop dementia and eventually be diagnosed with Alzheimer's



disease. This example illustrates the importance of not focusing exclusively on dementia when providing a diagnosis, since Alzheimer's disease can affect different areas of the brain.

Alzheimer's disease does not always manifest as dementia

From taboo to treatment

One of the most significant advances in the field of Alzheimer's disease is the progressive abandonment of the stigma associated with the disease. Furthermore, it is beginning to be understood that this condition is not an inevitable consequence of aging, challenging the perception that dementia is a normal part of aging. A key argument against this idea is the existence of a cohort of patients in the Netherlands aged 100 years or older who maintain perfect cognition.

Although age increases the risk of developing neurodegeneration, it is not the direct cause but rather a factor that increases its probability. It is essential to overcome the taboo associated with Alzheimer's disease by following a process similar to that which occurs with AIDS and cancer. This shift in perspective allows the disease to be discussed openly, recognising it as a medical condition rather than avoiding the topic of fear or embarrassment.

Although age increases the risk of developing neurodegeneration, it is not the direct cause but rather a factor that increases its probability

Alzheimer's disease was first defined when Alois Alzheimer and Oscar Fischer studied the brains of some patients and discovered three distinctive types of lesions: amyloid plaques, neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration. Individuals with these three types of lesions are diagnosed with Alzheimer's disease and require treatment.

Evolution and genetic load

Alzheimer's disease is characterised by its slow development, as it can progress for decades before clinical symptoms are evident. In the initial stages, amyloid plaques are formed – a pathological process that takes considerable time. As other injuries progress, the patient approaches the point where clinical symptoms related to brain damage

begin to manifest. It is estimated that the disease can take up to 30 years to present recognisable clinical symptoms, although some lesions and biochemical markers can be detected 10–15 years earlier. The average time from the first clinical diagnosis to death is approximately 8 years, which makes it difficult to investigate the effect of drugs on the course of the disease.

Despite these challenges, given that the disease has a slow course, it is possible to intervene before clinical symptoms appear and thus further delay its development.

Given that the disease has a slow course, it is possible to intervene before clinical symptoms appear

To delve into the causes of Alzheimer's disease, it is important to analyse studies carried out in twins, both identical and those who share the environment but not the same genes. Thus, for example, in a Swedish study with 12,000 twins over 65 years of age, it was concluded that approximately two-thirds of the risk of developing Alzheimer's disease comes from genetic factors,² with the ApoE4 protein being the most powerful risk factor. Genes inherited from parents play a crucial role in determining whether an individual will develop the disease. In contrast, in the case of Parkinson's disease, the genetic risk is 20%, which suggests that the environment plays a much more important role in this other neurodegenerative disease.

Currently, significant progress has been made in the genetic understanding of Alzheimer's disease, as a relationship between the mutations present in the population and the associated risk of developing the disease has been identified. There are specific mutations that guarantee the development of this disease in individuals who possess them.^{3,4} Despite not being common, these mutations are essential for understanding how the disease begins. All of these mutations ultimately lead to the formation of amyloid plaques, suggesting that these lesions are crucial triggers for the onset of Alzheimer's disease. This could be one of the reasons why research has focused heavily on amyloid plaques as a key trigger of the disease.

Pharmacological advances

Currently, drugs are being developed for the treatment of amyloid plaques associated with Alzheimer's disease. Evidence has suggested that these drugs can eliminate amyloid plaques after approximately 1 year of treatment.⁵

Two of these drugs, lecanemab and donanemab, are

currently in phase III of research and have shown the ability to slow the progression of the disease⁶. The initial results showed that during the first months of treatment, patients tended to remain relatively stable; however, over time, an acceleration in their deterioration was observed, which was comparable to the deterioration experienced by the individuals treated with placebo.

These findings are the first promising signs for the treatment of Alzheimer's disease and should not be underestimated; however, there is still much room for improvement. At the beginning of the disease, amyloid plaques act as a trigger that ultimately affects all nearby cells (in the biochemical phase). Understanding the reaction of these cells to plaques is crucial since this response is mainly determined by genetic factors. Approximately 10 years after the appearance of amyloid plaques, brain atrophy and dementia occur (clinical phase).

In this context, it is essential to improve the drugs that are currently in development. These treatments have been designed to work in the early stages of the disease; however, they are not being tested in individuals who already have clinical symptoms. These symptoms appear once the amyloid plaques have developed and after the reaction they generate in all the nearby microglia has been occurring for a decade (cell phase).^{7,8} Intervention is needed much earlier in the course of the disease, ideally before clinical symptoms appear. In addition, more drugs capable of addressing the previous phase of cellular activation of the disease are required (Figure 2).

in the course of the disease, ideally before clinical symptoms appear

Our laboratory experience

Professor De Strooper's research group used mice that have amyloid plaques but do not develop Alzheimer's disease, which raises the question of why plaques do not trigger the disease in these animals. In an attempt to solve this mystery, the research team transplanted human neurons into the brains of these mice to investigate whether there are differences in the functioning of the neurons according to their origin. By transplanting neuronal precursors into mice with amyloid plaques, they observed neurofibrillary tangles and neuronal death. In addition, an increase in markers that are observable in patients with Alzheimer's disease was recorded. In summary, the transplanted mice developed the same disease as humans did, which suggests a correlation between the presence of human neurons and the development of the disease in the animal model.^{9,10}

Professor De Strooper's research group has also published studies revealing that neuronal death during necroptosis is irreversible.¹¹

In addition, microglia (brain cells essential for immune defence at the brain level) exhibit significant differences between humans and mice. Since genes encoding microglia are involved in the development of Alzheimer's disease, it is believed that these cells play a crucial role in this disease. To address this question, the research team adopted a strategy similar to that used in the previous

Intervention is needed much earlier

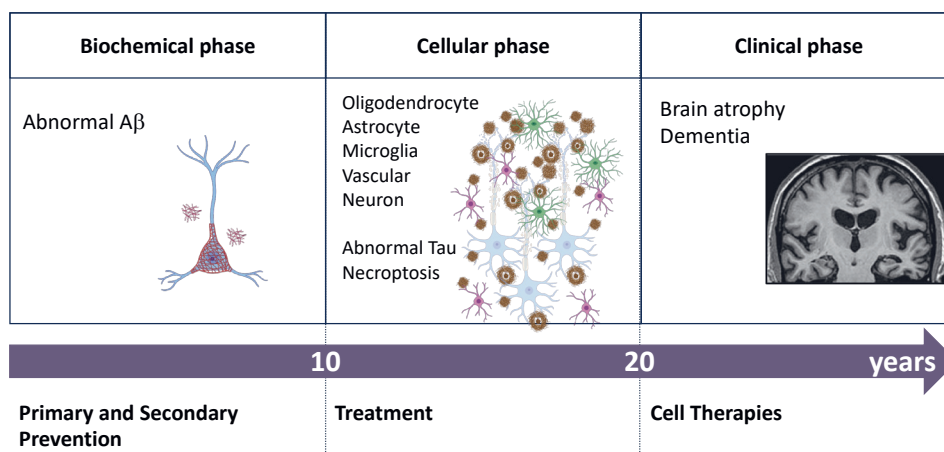


FIGURE 2. Phases of Alzheimer's disease.

experiment and transplanted human microglia into mice. They observed an antigen-presenting response, indicating that the process that occurs in humans was being replicated in the animal model. This finding is promising since it will allow the development of drugs specifically aimed at treating the pathology of Alzheimer's disease.^{12,13} In any case, the multidimensional response of human microglia to amyloid has been confirmed.

Assuming the existence of three fundamental phases in Alzheimer's disease (biochemical, cellular and clinical), there is an urgent need to develop a drug to act in the biochemical phase; ideally, it should be oral and affordable (rather than an antibody) and can be administered to people aged 40–50 years to prevent the accumulation of amyloid plaques, one of the first signs of the disease. Anti-inflammatory drugs that can counteract brain inflammation, as well as drugs that can stabilise neurons and prevent necroptosis, are also needed.

A promising strategy could be to combine these drugs with treatments that destroy amyloid plaques, such as antibodies, to maintain neuronal integrity for longer periods. In this way, patients could conserve more neurons than those who experience necroptosis, which would significantly improve their quality of life in the long term.

Furthermore, although it is currently difficult to treat dementia once it has developed, the possibility of a future is envisioned in which stem cells derived from the patient's blood can be administered. These cells could become neuronal precursors and potentially restore some of the lost cognitive function.

Given that a significant increase in the number of people with dementia is estimated for the next few years, delaying the progression of the disease by approximately 5 years could stabilise the number of affected patients. All these actions will save time in the development of more effective treatments and, hopefully, in the identification of a cure for this devastating disease.¹⁴

Given that a significant increase in the number of people with dementia is estimated for the next few years, delaying the progression of the disease by approximately 5 years could stabilise the number of affected patients

References:

1. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. World Alzheimer Report 2014: Dementia and risk reduction: An analysis of protective and modifiable risk factors. *Alzheimer's Disease International*; 2014.
2. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(2):168-74.
3. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-90.
4. Sierkma A, Escott-Price V, De Strooper B. Translating genetic risk of Alzheimer's disease into mechanistic insight and drug targets. *Science*. 2020;370(6512):61-6.
5. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50-6.
6. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayio P, Sparks J, et al; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-27.
7. De Strooper B, Karran E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell*. 2016;164(4):603-15.
8. Karran E, De Strooper B. The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(4):306-18.
9. Espuny-Camacho I, Arranz AM, Fiers M, Snellinx A, Ando K, Munck S, et al. Hallmarks of Alzheimer's Disease in Stem-Cell-Derived Human Neurons Transplanted into Mouse Brain. *Neuron*. 2017;93(5):1066-81.e8.
10. Linaro D, Vermaercke B, Iwata R, Ramaswamy A, Libé-Philippot B, Boubakar L, et al. Xenotransplanted Human Cortical Neurons Reveal Species-Specific Development and Functional Integration into Mouse Visual Circuits. *Neuron*. 2019;104(5):972-86.e6.
11. Balusu S, Horré K, Thrupp N, Craessaerts K, Snellinx A, Serneels L, et al. MEG3 activates necroptosis in human neuron xenografts modeling Alzheimer's disease. *Science*. 2023;381(6663):1176-82.
12. Fattorelli N, Martínez-Muriana A, Wolfs L, Geric I, De Strooper B, Mancuso R. Stem-cell-derived human microglia transplanted into mouse brain to study human disease. *Nat Protoc*. 2021;16(2):1013-33.
13. Mancuso R, Fattorelli N, Martínez-Muriana A, Davis E, Wolfs L, Daele JVD, et al. Xenografted human microglia display diverse transcriptomic states in response to Alzheimer's disease-related amyloid- β pathology. *Nat Neurosci*. 2024; 27(5):886-900.
14. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2015;11(3):332-84.



Biomarkers for Alzheimer's disease: research, clinics and clinical trials

Dr. Gemma Salvadó

Research Unit of the Memory Clinic. Malmö Department of Clinical Sciences, Lund University, Lund (Sweden)

Dr Gemma Salvadó is currently a postdoctoral researcher at the University of Lund (Sweden). She completed her doctorate at the Barcelonaβeta Brain Research Center (Spain), where she focused on the preclinical stages of Alzheimer's disease using neuroimaging and biomarkers in fluids. Her current work consists of studying plasma and cerebrospinal fluid biomarkers to better understand the progression of the disease. Her main interests are focused on the early detection of Alzheimer's disease, the search for accurate and accessible prognostic markers, and the study of modifiable and non-modifiable risk factors for this disease. Throughout her career, Gemma has also received several fellowships, including the prestigious Marie Skłodowska-Curie Postdoctoral Fellowship for the importance of her research. She has also been awarded several awards, such as the Junior Faculty Award from the International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Disease. Due to her



Gemma Salvadó

interest in neuroimaging biomarkers, Dr Salvadó was a member of the Executive Committee of the Neuroimaging Professional Interest Area of the Alzheimer's Association.

The objective of the presentation, apart from providing a brief introduction to Alzheimer's disease and commonly used clinical evaluation methods, is to present the main trends in the research and clinical application of biomarkers for this disease, also focusing on those that may be candidates for use in clinical trials.

In clinical practice, the typical evaluation of Alzheimer's disease involves the use of neuropsychological tests and imaging techniques, such as magnetic resonance imaging or computed tomography, mainly to rule out other possible pathologies. However, this approximation assumes that between 20% and 30% of cases are misdiagnosed. Hence, biomarkers, which can play a crucial role in reducing these diagnostic errors, are important.

Between 20% and 30% of cases are misdiagnosed

In Alzheimer's disease, there is a preclinical stage in which patients do not yet have cognitive symptoms, but there is already an accumulation of amyloid pathology in the brain.¹ Biomarkers are very useful tools for detecting this pathology before clinical symptoms appear since they allow the biological processes underlying the disease to be objectively measured. In the case of Alzheimer's disease, biomarkers are classified into two large groups: biomarkers in imaging and biomarkers in fluid.

Main biomarkers

Until recently, the most widely used imaging biomarkers were magnetic resonance imaging and positron emission tomography (PET) of glucose (fluorodeoxyglucose), which allowed the detection of brain atrophy associated with the disease. However, these methods are not very specific

and can reveal disorders that are confused with other brain pathologies. More recently, amyloid imaging biomarkers (amyloid PET) have been developed to visualise the accumulation of this protein in the brain. With this resource, it is possible to verify how amyloid pathology accumulates in different brain regions depending on the stage of the disease. In addition, tau PET biomarkers have been developed to detect the accumulation of the tau protein. This disorder follows amyloid pathology and presents regional patterns that are very different from those documented for amyloid.²

Although imaging biomarkers are very helpful for observing brain patterns of disease, they have significant disadvantages, such as their high cost, relative invasiveness and the need for a complex infrastructure to perform the diagnosis. In addition, compared to biomarkers in fluids, in this case, it is only possible to make a single determination at a time (i.e. if you want to evaluate amyloid, you must perform an amyloid PET; and if you want to evaluate the tau protein, then tau PET is required).

Imaging biomarkers are very helpful they have significant disadvantages

There are several alternative biomarkers for imaging, such as fluid biomarkers. In these cases, cerebrospinal fluid is extracted from the patient's spinal cord, from which different proteins can be measured in a single analysis. This allows the

study of various processes that occur in the brain simultaneously. Initially, these studies required a lumbar puncture, but recently, plasma biomarkers have been developed, which allow their measurement via a simple blood test. Although these biomarkers do not yet reach the level of precision of those detected in cerebrospinal fluid, they have experienced significant advancements in the last 5 years.

In addition to classifying biomarkers according to the type of sample (blood or cerebrospinal fluid), they can also be categorised according to the parameter they measure.² There are amyloid biomarkers for detecting plaques, neurofibrillary tangles, neurodegeneration, synaptic dysfunction, and other co-pathologies, such as α -synuclein (which is associated with Parkinson's disease). Through biomarkers, it is also possible to study whether there are alterations in other brain cells, such as microglia or astroglia (Figure 1).

Clinical applications in Alzheimer's disease

The reference method in the study of Alzheimer's disease is neuropathological analysis, which involves examining the brain of a deceased person and measuring the different biological processes that occur in it. The objective of current biomarkers is to be as close as possible to this standard, so they are validated in comparison with the lesions subsequently observed in these *postmortem studies*.

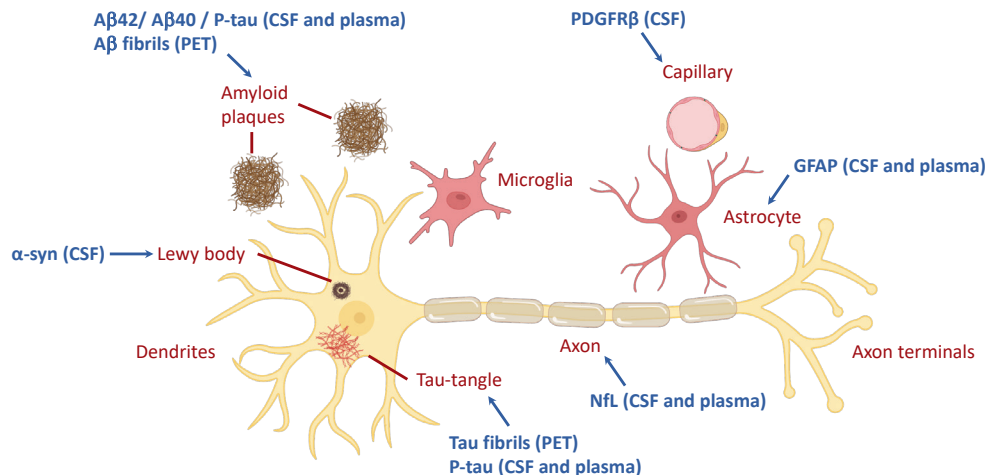


FIGURE 1. Imaging and fluid biomarkers for the detection of dementia and other neurodegenerative diseases. A β 42/A β 40 and P-tau ratio in CSF and plasma reflect brain pathology, as does detection of A β fibrils by PET. Detection of misfolded α -synuclein (α -syn) in CSF indicates the presence of Lewy bodies present in Parkinson's disease. NfL is a marker of axonal degeneration; plasma GFAP is a biomarker of reactive astrocytes, and PDGFR in CSF could be a marker of capillary pericyte damage. CSF: cerebrospinal fluid; GFAP: glial fibrillary acidic protein; NfL neurofilament light; PDGFR β : platelet-derived growth factor receptor β ; PET: positron emission tomography.

The reference method in the study of Alzheimer's disease is neuropathological analysis

Regarding amyloid biomarkers, several studies have shown great similarity between the results obtained with these biomarkers and the amyloid plaques observed in neuropathological analyses. Amyloid PET, in particular, allows pathological abnormalities present in the brain to be visualised with greater than 90% precision³. In the case of neurofibrillary tangles, tau PET can be used to detect their presence in the brain with approximately 90% accuracy.⁴ These pathologies are visualised in the images obtained as reddish areas, which are more brownish when there is more pathology and greener when there is less pathology.⁵

In a study carried out by Rik Ossenkoppele, numerical values were assigned to the images obtained by tau PET, thus reflecting the level of accumulation of this protein in the brain. These numbers were found to be significantly high in people with Alzheimer's disease dementia. In addition, a relationship was identified between tau PET findings and mild cognitive impairment in patients. On the other hand, in the controls and the analyses carried out in individuals with degenerative diseases other than Alzheimer's disease, reduced levels of tau⁶ on PET were detected. These results indicate that tau PET is highly specific for Alzheimer's disease and is sensitive for detecting its presence. This information is crucial for the diagnosis and monitoring of the disease, as it provides an accurate tool for early detection and evaluation of its progression.

Tau PET is highly specific for Alzheimer's disease and is sensitive for detecting its presence

In another recent study, the results obtained by studying all the patients followed by our research group were examined. A physician was asked to provide a diagnosis before viewing the tau PET result and was then asked to issue a new diagnosis after viewing the obtained image. A significant change was observed in the diagnoses and in the management of the patients after the presentation of the tau PET images⁷. These findings highlight the importance and clinical impact of this biomarker in the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. The ability of tau PET to influence medical decisions has proven to be important.

Regarding the affected brain regions, it has been shown that the tau protein tends to accumulate in an orderly manner in different brain areas, although this is not always the case (unlike amyloid).⁸ Although tau pathology follows a common pattern, it can accumulate in different regions

of the brain. Its presence is closely related to brain atrophy in this area and, therefore, to the clinical symptoms of the disease. In a typical case of Alzheimer's disease, the affected areas are usually the mid-temporal areas, which include the hippocampus (a fundamental structure for memory). However, there are also cases in which the accumulation of tau occurs in the parietal region of the brain, which is related to language. In these cases, patients may experience more difficulties with language than with memory. Therefore, tau PET has emerged as a useful tool to anticipate the symptoms that a patient may experience.

Tau PET has emerged as a useful tool to anticipate the symptoms that a patient may experience

These tau PET patterns have been classified using a *machine learning* method, which has shown that they are associated not only with the symptoms of Alzheimer's disease but also with demographic characteristics such as age and certain genetic factors.⁹

Tau pathology is important and occurs in a soluble form. Thus, hyperphosphorylated protein has been detected in both cerebrospinal fluid and plasma.¹⁰ A trial has also been conducted to evaluate one of the most accurate biomarkers that currently exist, p-Tau217, in plasma.¹¹ This marker is correlated with the lesions observed in neuropathology, both with amyloid plaques and neurofibrillary tangles. The results indicated that the plasma biomarker was elevated in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, but it was completely normal in control subjects and in patients with neurodegenerative diseases not related to Alzheimer's disease. In summary, this biomarker can precisely differentiate between Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease.

P-Tau217, in plasma can precisely differentiate between Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease

In a recent study by Dr Salvadó et al.¹² plasma biomarkers were compared with traditional methods used in the clinic, such as lumbar puncture, to extract cerebrospinal fluid. The plasma biomarker has an accuracy of 90%, comparable to the results obtained with cerebrospinal fluid samples. These findings suggest that plasma biomarkers could be used in clinical practice in the near future.

However, many of the studies presented have been carried out in carefully selected patients who were recruited based on various criteria, including the presence of other comor-

bidities. These patients are typically individuals with a high socioeconomic status and a predisposition to take care of their health. It was then proposed to study patients who attended primary care to analyse whether the biomarker was just as useful. An unpublished study by Dr Sebastian Palmqvist suggested that the marker p-Tau217 also has great precision in determining which patients have Alzheimer's disease. The biomarker can make a diagnosis with 90% accuracy, while that of the primary care physician reached only 60%, so it seems that a simple blood test can aid in medical diagnosis.

Another relevant aspect is the possibility of staging the disease by PET, depending on the regions affected by the pathology. *Disease staging* is a technique used to determine what stage of the disease the patient is in. In studies carried out a few years ago, the presence of pathology in different areas of the brain was identified by means of images to later classify patients on a time scale of the disease. However, obtaining these images is expensive and time-consuming. Therefore, a study was proposed to classify the clinical stage using biomarkers in fluid. Various biomarkers were evaluated in the cerebrospinal fluid, and they were categorised, revealing that the stages defined through liquid biomarkers showed a good correlation with the cognitive stages. Furthermore, patients in more advanced stages of the disease were more likely to progress to dementia than were those in early stages. It is hoped that these results can be translated into plasma biomarkers in the future.

For patients and their families, prognosis is crucial, and biomarkers can also provide relevant information in this regard. In cognitively healthy patients who underwent amyloid and tau PET scans, those with tau present in the brain were significantly more likely to progress to mild cognitive impairment than those who only had amyloid in the brain or who did not have either of the two pathologies.¹³ These findings suggest that the course of the disease can be predicted using biomarkers.

The course of the disease can be predicted using biomarkers

Due to the high cost associated with performing a tau PET, a multicentre study was conducted to investigate whether comparable results could be obtained using the plasma biomarker. The results indicate that the prediction provided by the use of p-Tau217 in plasma is very similar to that obtained by means of a tau PET.¹⁰ This finding suggests that a significant amount of work can now be done using blood biomarkers.

These biomarkers can also be used in clinical trials to select participants, which is relevant given that recruitment is one of the most expensive parts in terms of time and money. Therefore, the ability to preselect biomarkers would be extremely useful. In addition, these biomarkers can be used to study the effect of a treatment and constitute tools for evaluating the efficacy of therapeutic interventions.

A possible line of work has been developed to reduce the costs and invasiveness associated with tau PET.¹⁴ This approach involves classifying patients using a plasma biomarker to determine their risk of having a positive tau PET. Patients at low risk who did not undergo a tau PET scan and were excluded from the study; high-risk patients who underwent a tau PET scan and, depending on the outcome, were included or not included in the study. This method reduces costs by avoiding the unnecessary performance of tau PET in low-risk patients (Figure 2).

It has also been shown that the levels of p-Tau217 decreased dramatically in treated patients, while in the placebo group, they remained stable or increased, which suggests a relationship between this biomarker and the treatment administered.¹⁵ However, in a subsequent study, the change in this biomarker in blood did not correlate very well with amyloid PET, indicating that these biomarkers are not yet accurate enough to measure the efficacy of the treatments.¹⁶

In summary, current biomarkers, such as cerebrospinal fluid and imaging, are effective, although they present some challenges, such as high cost, complex infrastructure and invasiveness. On the other hand, plasma biomarkers represent a promising alternative that could facilitate the diagnosis, prognosis and selection of participants for clinical trials in the near future. However, more research is needed, especially in the general population. Furthermore, it is important to remember that biomarkers must be considered in conjunction with other parameters to fully understand the disease in each patient and should not be treated as absolute values.

In recent years, biomarkers for Alzheimer's disease have proven useful for improving the diagnosis, prognosis and treatment of patients, and can reveal less invasive and more precise pathways for the identification and monitoring of this disease.

In recent years, biomarkers for Alzheimer's disease have proven useful for improving the diagnosis, prognosis and treatment of patients, and can reveal less invasive and more precise pathways for the identification and monitoring of this disease

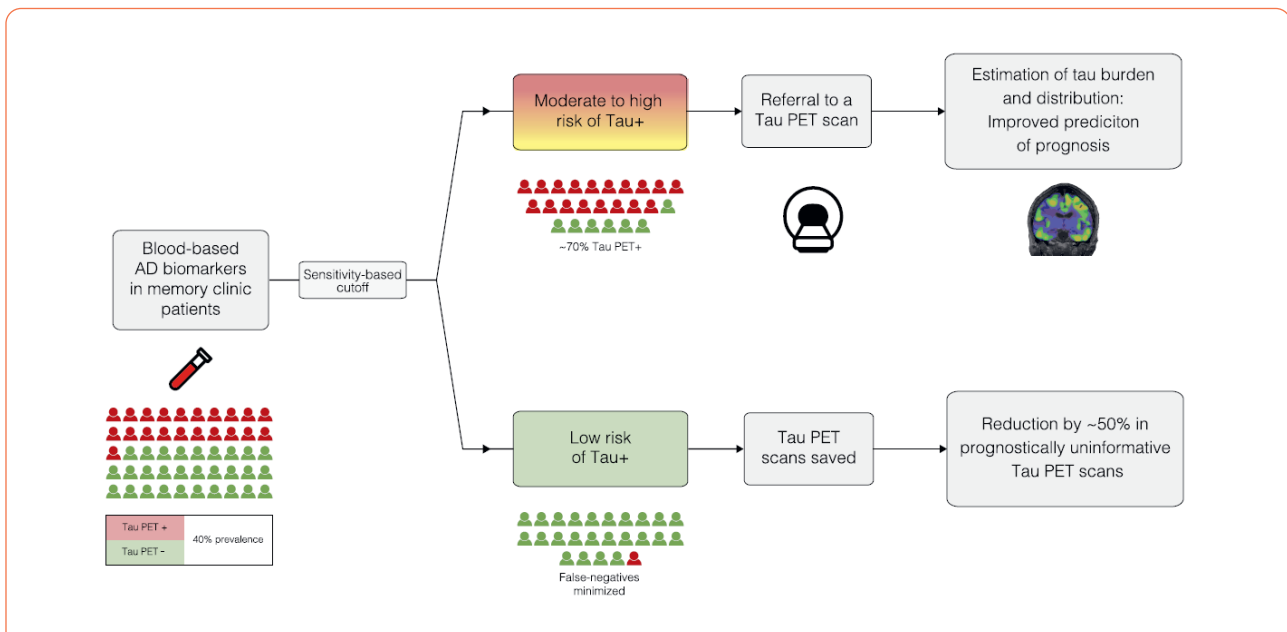


FIGURE 2. Proposed screening workflow for detection of blood biomarkers of AD in memory clinic patients for optimising prognostic assessment. Plasma P-tau results indicate the need for subsequent tau PET; with this workflow ~50% of tau-PET scans could be avoided, with a sensitivity of 95% (tau-PET positive patients would receive a PET scan). AD: Alzheimer's disease; PET: positron emission tomography. [Reproduced from Brum et al. Nat Commun. 2024;15:2311.]

References:

1. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):207-16.
2. Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med.* 2021;27(6):954-63.
3. Mattsson-Carlgen N, Grinberg LT, Boxer A, Ossenkoppele R, Jonsson M, Seeley W, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Autopsy-Confirmed Alzheimer Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Neurology.* 2022;98(11):e1137-50.
4. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al; AV45-A07 Study Group. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA.* 2011;305(3):275-83.
5. Lowe VJ, Lundt ES, Albertson SM, Min HK, Fang P, Przybelski SA, et al. Tau-positron emission tomography correlates with neuropathology findings. *Alzheimers Dement.* 2020;16(3):561-71.
6. Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, Cho H, Schöll M, Strandberg O, et al. Discriminative Accuracy of [18F]flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA.* 2018;320(11):1151-62.
7. Smith R, Hägerström D, Pawlik D, Klein G, Jögi J, Ohlsson T, et al. Clinical Utility of Tau Positron Emission Tomography in the Diagnostic Workup of Patients With Cognitive Symptoms. *JAMA Neurol.* 2023;80(7):749-56.
8. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain.* 2016;139(Pt 5):1551-67.
9. Vogel JW, Young AL, Oxtoby NP, Smith R, Ossenkoppele R, Strandberg OT, et al. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2021;27(5):871-81.
10. Salvadó G, Ossenkoppele R, Ashton NJ, Beach TG, Serrano GE, Reiman EM, et al. Specific associations between plasma biomarkers and postmortem amyloid plaque and tau tangle loads. *EMBO Mol Med.* 2023;15(5):e17123.
11. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA.* 2020;324(8):772-81.
12. Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, He Y, Janelidze S, Collij LE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. *Nat Med.* 2024;30(4):1085-95.
13. Ossenkoppele R, Pichet Binette A, Groot C, Smith R, Strandberg O, Palmqvist S, et al. Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline. *Nat Med.* 2022;28(11):2381-7.
14. Brum WS, Cullen NC, Janelidze S, Ashton NJ, Zimmer ER, Theriault J, et al. A two-step workflow based on plasma p-tau217 to screen for amyloid β positivity with further confirmatory testing only in uncertain cases. *Nat Aging.* 2023;3(9):1079-90.
15. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(6):512-27.
16. Pontecorvo MJ, Lu M, Burnham SC, Schade AE, Dage JL, Shcherbinin S, et al. Association of Donanemab Treatment With Exploratory Plasma Biomarkers in Early Symptomatic Alzheimer Disease: A Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(12):1250-9.



New biological therapies in Alzheimer's disease

Dr. Alberto Lleó

Director of the Neurology Department of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (Spain)

Dr Alberto Lleó graduated in Medicine from the University of Barcelona and completed his specialisation in Neurology at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in 2000. Two years later, he received a doctorate in Medicine from the University of Barcelona. Subsequently, he continued his training with a clinical and basic research fellowship on memory and movement disorders at the Massachusetts General Hospital, Boston (2002–2004), where he developed clinical and research tasks. During his professional career, he combined his clinical activity with translational research projects in the field of dementias, with a specific focus on the molecular basis of the disease and the development of biomarkers. Some of his main contributions are the discovery of new genetic alterations in Alzheimer's disease, the study of the complex γ secretase and the evaluation of new chemical biomarkers for Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Currently, Dr Lleó is a translational research group with numerous research projects and collaborates with national and international research groups. He also coordinates the Alzheimer's program of the CIBERNED (Center for Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases



Alberto Lleó

Network). Regarding conflicts of interest, he is a consultant for most of the pharmaceutical companies that are developing treatments for Alzheimer's disease and has also been the principal investigator of the CLARITY study, a phase III study with lecanemab, the first drug that has been approved in the US for the treatment of Alzheimer's disease.

Research on new biological treatments for Alzheimer's disease is experiencing a boom, and we are entering a new era. Over the past two decades, effective treatments for this disease were expected to be available. However, it is now that we are in a moment of change, full of hope and enormous challenges.

Biological treatments directed at two specific targets, amyloid and tau, stand out. These targets have yielded the greatest number of positive results in recent years for Alzheimer's disease.¹

Biological treatments directed at two specific targets, amyloid and tau, stand out

One of the most significant changes that has occurred in recent years is the ability to measure changes in the biology of Alzheimer's disease through multiple biomarkers. Since neurodegenerative diseases are microscopic, it is difficult to understand what is happening throughout the three decades it takes for the disease to develop. In this sense, biomarkers act as a window that allows us to observe what is happening in the brain.

Dr Lleó's group has been working with cerebrospinal fluid since 2009.² This detection method, which is now routine, has been fundamental in the process of diagnosing patients. His great contribution has been to provide health-

care professionals with greater diagnostic precision by confirming the biology of the disease in the patient.

Great developments

Currently, this biological diagnosis can be made in people who lead normal lives, even in those in whom only their relatives or close people have noticed the first symptoms. However, there is still great stigma surrounding this disease, and many people who suffer from it do not wish to disclose their diagnosis. This is one of the challenges we will face in the coming years.

The use of cerebrospinal fluid has struggled due to its invasiveness, and it is not considered an ethical practice, especially in elderly patients. However, its value in the diagnosis of Alzheimer's disease has been shown. In fact, we are likely to face similar arguments when we start implementing the first treatments.

Another revolution has been the biomarkers in the blood, which are more accessible and are being investigated to become part of the clinical routine.^{3,4} Although they are currently investigational markers, some hospitals are expected to include them in routine practice in the coming year.

In Spain and Europe, the treatment that Dr Lleó and Professor John Growdon, his mentor, developed in 2006 conti-

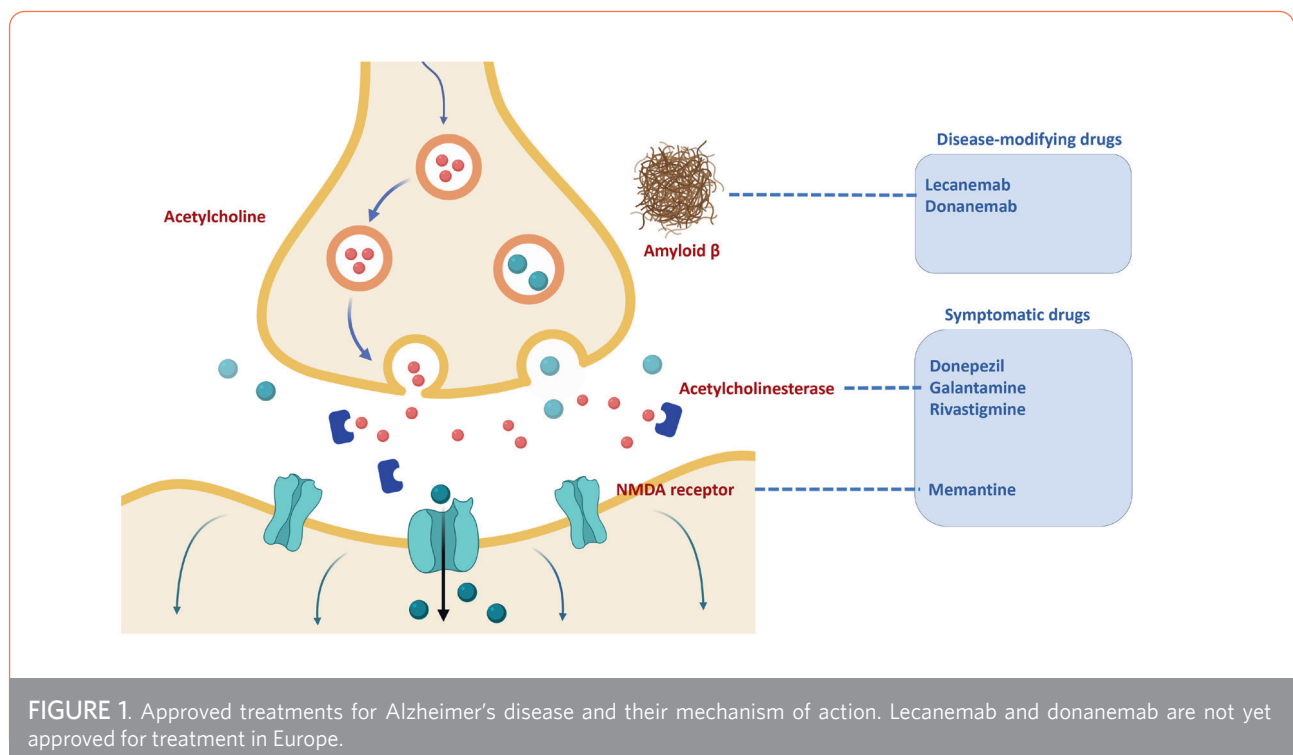
nues to be used after 20 years.⁵ This treatment has resulted in four drugs, all with small modifications compared to the original drug, which have a symptomatic effect: they can improve or partially modify the symptoms, but the progression of the disease continues (Figure 1).

However, the situation is changing due to research driven by sustained investment from both the public and private sectors. This advance, together with the development of biomarkers, has allowed the approval of the first drugs to modify the course of Alzheimer's disease.

Disease-modifying drugs

Currently, 141 drugs are being investigated for the treatment of Alzheimer's disease in 187 trials, and many strategies against a multitude of different targets have been identified.⁶ Almost 80% of drugs are disease modifiers, most of which are aimed at identifying the causes of the pathophysiology of Alzheimer's disease. Sixteen per cent of the studies targeted amyloid, while 9% used tau. The vast majority are other therapeutic targets, ranging from neurotransmitters to inflammation.

Currently, 141 drugs are being investigated for the treatment of Alzheimer's disease in 187 trials



Amyloid β is the main component of amyloid plaques and plays a key role in the pathophysiology of this disease. This peptide was described in 1894, but it was not until 1991 that the first mutation in the gene for the amyloid precursor protein was identified in Alzheimer's disease.^{7,8} Thus, genetics and disease are undoubtedly associated, although these mutations in the amyloid precursor protein are extremely rare, affecting less than 1% of all patients⁹.

Lecanemab

In 2023, the US Food and Drug Administration (FDA) approved the first drug for Alzheimer's disease, an anti-amyloid antibody. The complexity and lack of knowledge that there was of the disease, together with a limited investment, compared to other sectors, have made it take 40 years to reach this point. Dr Lars Lannfelt was a key figure in the development of lecanemab, the first treatment for the disease approved in the US. During his research, he described a family that had a mutation in the amyloid precursor protein, observing very unusual amyloid plaques lacking the central part of the plaque.^{10,11} These ring-shaped plaques were composed of amyloid protofibrils that were suspected to be highly toxic and eventually cause symptoms. Antibodies against the protofibrils, which have the ability to bind specifically, were generated.

In 2023, the US Food and Drug Administration (FDA) approved the first drug for Alzheimer's disease, an anti-amyloid antibody

Lecanemab is a humanised version of these antibodies that was generated in mice. Dr Lannfelt founded BioArtic, which transferred knowledge of this antibody so that it could be tested in humans. A phase I study was started to study the most appropriate dose of the drug. It was determined that the most effective form of administration was intravenous every 15 days, so the patient must go to the hospital fortnightly for intravenous infusion.¹² It is important to note that this implies that patients stop going to the medical centre once every 6 months in their routine follow-up and start having to visit much more frequently.

Subsequently, together with Biogen, a phase III study was carried out in which almost 900 patients were included in each arm of the study.¹³ With the participation of Spanish centres, the CLARITY study confirmed that lecanemab was an effective treatment for Alzheimer's disease. Through positron emission tomography (PET) imaging of amyloid, a significant reduction in brain amyloid burden was observed in patients treated for 18 months. Efficacy

was evaluated with a scale that measures the cognition and functionality of the person, and it was concluded that there was a faster deterioration in the placebo group than in the patients treated with lecanemab. The disease continued to progress in all patients, but at a slower rate in the treated group, which showed a 27% reduction in the progression of Alzheimer's disease at 18 months (no improvement). This is equivalent to the individual gaining 6 months in functionality (Figure 2).

With the participation of Spanish centres, the CLARITY study confirmed that lecanemab was an effective treatment for Alzheimer's disease

In addition to the reduction in brain amyloid burden, lecanemab treatment also caused changes in biomarkers that reflect the underlying biology of Alzheimer's disease, which spans multiple pathological processes. During clinical studies, various markers were used to assess amyloid pathology, tau pathology, synaptic function, and other relevant aspects.

During clinical trials with lecanemab, two major types of adverse effects were identified: cerebral oedema and microbleeds.¹⁴ Some patients develop cerebral oedema due to the vascular permeability induced by the antibodies to the drug. Microbleeds, which are events that can occur spontaneously in Alzheimer's disease, were recorded, but treatment with lecanemab can enhance these events. Most of the patients who experienced these adverse effects were asymptomatic, and the problems were resolved by discontinuing one or two doses of treatment. However, some patients chose to drop out of the study due to fear of these adverse effects. In addition, extreme cases have been recorded in which patients with a history of stroke and who were under treatment with lecanemab died¹⁵. Therefore, it is crucial to educate the population about the possible serious events that may arise as a result of these medications, and ensuring careful supervision of patients, especially those with pre-existing conditions that may increase the risk of complications.

It is crucial to educate the population about the possible serious events that may arise as a result of these medications

This first drug has already been approved in the US, and after several months of use we are learning the mode of administration and how to manage this change in the management of patients and their clinical situation from memory units.

Estudio CLARITY study-Phase III study of lecanemab on Alzheimer's disease Improvement in cognition after 18 months

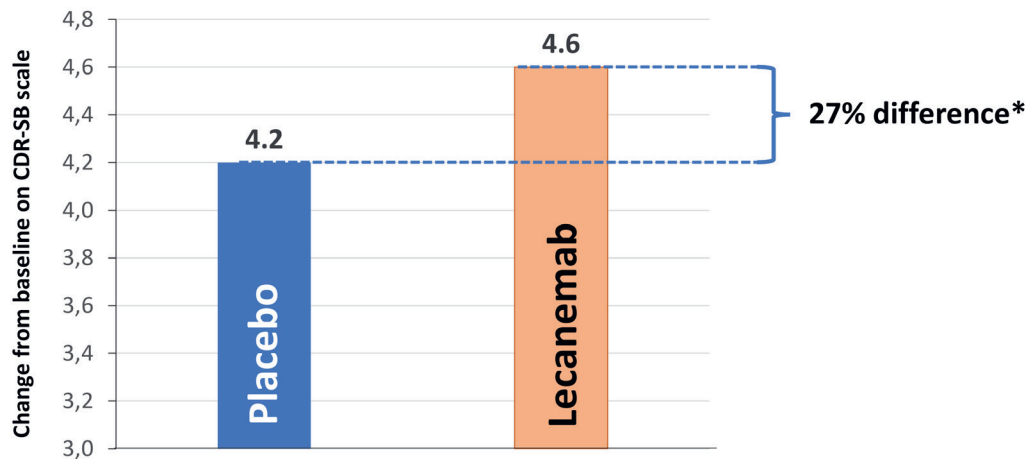


FIGURE 2. Results of the CLARITY study: Phase III study of lecanemab in Alzheimer's disease. Lecanemab treatment over 18 months showed a statistically significant improvement in cognition and functionality in lecanemab-treated patients ($p < 0.001$). CDR-SB: Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes.

Donanemab

The second successful drug in this field is donanemab, an antibody to a modified form of the peptide amyloid β , which has a modification of the pyroglutamate group and is found in amyloid β plaques. This shows that there are different types of amyloids that can be attacked, achieving successful results.¹⁶

During the phase II study, the effects were very similar to those of lecanemab, with a significant reduction in amyloid β at the brain level; in addition, a certain cognitive benefit was observed. In the phase III study, the previous results were replicated, demonstrating a reduction in the progression of Alzheimer's disease of almost 30%, even reaching 35% in a subgroup of patients. The study design was particularly innovative, as it classified the patients into two groups based on their burden of tau pathology as measured by tau PET. One group had a low tau load, while the other had a higher load, indicating a more advanced stage of Alzheimer's disease.¹⁷ The benefit of treatment was greater in patients with a low tau load.¹⁸ This suggests that donanemab may be more effective in the early stages of the disease, when the tau burden is lower and the pathology

is less advanced. This finding underscores the importance of approaching Alzheimer's disease from a biological perspective and not just based on clinical symptoms.

Donanemab may be more effective in the early stages of the disease, when the tau burden is lower and the pathology is less advanced

Studies on the tau protein have lagged behind those focused on β -amyloid, mainly due to the complexity of this protein and the lack of complete understanding of its structure and function,¹ which has led to numerous failed clinical trials in the past.

The tau protein may be a new therapeutic target

Recently, the company, Biogen, has carried out a study with an antisense oligonucleotide, which is a sequence of oligonucleotides designed to reduce the expression of the tau protein in the brain. This approach requires a lumbar puncture to deliver the drug directly into the cerebrospinal fluid, allowing it to diffuse and inhibit the production of the tau protein in the brain.¹⁹⁻²¹ The recently published results of this study are promising as they indicate that it

is possible to reduce the deposits of tau in the brain. The treated patients showed a lower tau load than did the placebo group. This suggests that the lesions associated with tau may not be as irreversible as previously believed and that, by closing the input mechanism of the tau protein, the brain mechanism itself seems to eliminate these aggregates.

This conceptual advance is significant, as it suggests that tau-related injuries may be more dynamic than previously thought, in contrast to prior beliefs based on *postmortem* observations. These findings open new possibilities for the development of treatments targeting tau pathology in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases.

Tau-related injuries may be more dynamic than previously thought

These findings are consistent with the results obtained in a study carried out in Edinburgh²² showing that the tau protein accumulates in its soluble (most harmful) form in many parts of the brain and even in synapses. Within the synapse is the soluble tau protein, which is likely more harmful than the more aggregated forms due to its morphology and structure.

Present ... and future

The convergence between accumulated knowledge and technological advances is fundamental in the progress toward more effective treatments for Alzheimer's disease. One of these promising technological advances is the use of low-intensity focused ultrasound (LIFU). This advance has proven useful in the non-invasive treatment of various conditions, such as tremor, by generating a focused lesion using ultrasound. Its ability to selectively open the blood-brain barrier, a natural barrier that protects the brain but often hinders the penetration of drugs and therapies, has also been explored.

In a recent study, the LIFU technique was used to open the blood-brain barrier on one side of the brain in a controlled manner²³. This allowed for greater penetration of the anti-amyloid antibodies used as a treatment for Alzheimer's disease. It was observed that on the side where the blood-brain barrier was opened, the antibodies penetrated more effectively, achieving greater elimination of the amyloid plaques than on the contralateral side.

This approach offers an innovative and potentially effective way to deliver targeted treatments to the brain, overcoming one of the main barriers to treating neurodegenerative

diseases such as Alzheimer's disease. By facilitating the precise delivery of therapeutic agents to the brain, LIFU represents an exciting technological advance in the fight against this devastating disease. Most likely, this technique cannot be applied in the clinic, but it is a proof of concept that shows how we enter a virtuous cycle in which the accumulated knowledge is enhanced with technological advances.

Currently, European health authorities are authorised to approve lecanemab, and the FDA will announce donanemab. Regarding donanemab in Europe, information is expected for July 2024. In short, we are in a new era in the treatment of Alzheimer's disease, marked by important advances and discoveries. The development of drugs such as lecanemab and donanemab represents significant milestones in the field of biological therapy, as they have the potential to modify the course of the disease and treat people in early disease stages. Lecanemab, as the first approved biological treatment capable of modifying the course of the disease, offers new hope for the patient and his/her family. Additionally, donanemab highlights the importance of intervening in the early stages of the disease to maximise the benefits of treatment.

Despite the promising advances in the treatment of Alzheimer's disease and the approval of new drugs, there are still many challenges to overcome. Thus, for example, the situation of lecanemab infusions in the US has a 'snowball' effect since patients come to the centres every 15 days at the same time as new patients are welcomed, which means that the situation is on the verge of collapse in some centres. Therefore, it is crucial to take advantage of the lead time to address these challenges and create the necessary infrastructure to receive and administer these drugs effectively. It is essential to recognise that there are still challenges to be solved beyond 18 months of follow-up, and it is crucial to adapt the infrastructures of the care centres to face these challenges. The preparation and strengthening of healthcare systems are essential to guarantee adequate and effective access to these treatments.

Despite the promising advances in the treatment of Alzheimer's disease and the approval of new drugs, there are still many challenges to overcome

In general, these advances provide hope for health professionals and patients and their families, and represent a significant step toward improving the quality of life of those living with Alzheimer's disease.

References:

1. Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(7):399-415.
2. Lleó A, Cavedo E, Parnetti L, Vanderstichele H, Herukka SK, Andreassen N, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(1):41-55.
3. Alcolea D, Beeri MS, Rojas JC, Gardner RC, Lleó A. Blood Biomarkers in Neurodegenerative Diseases: Implications for the Clinical Neurologist. *Neurology*. 2023;101(4):172-80.
4. Blennow K. Phenotyping Alzheimer's disease with blood tests. *Science*. 2021;373(6555):626-8.
5. Lleó A, Greenberg SM, Growdon JH. Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Annu Rev Med*. 2006;57:513-33.
6. Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023;9(2):e12385. Erratum in: *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023;9(2):e12407.
7. Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, Warren A, Hughes D, Fidani L, et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature*. 1991;353(6347):844-6.
8. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;120(3):885-90.
9. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1995;375(6534):754-60.
10. Basun H, Bogdanovic N, Ingelsson M, Almkvist O, Näslund J, Axelman K, et al. Clinical and neuropathological features of the arctic APP gene mutation causing early-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008;65(4):499-505.
11. Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, Condron MM, Axelman K, Forsell C, et al. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced A β protofibril formation. *Nat Neurosci*. 2001;4(9):887-93.
12. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):80.
13. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.
14. Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, Benzinger TS, Jack CR Jr, Poussaint TY, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Emerging Alzheimer Disease Therapeutics: Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022;43(9):E19-35.
15. Reish NJ, Jamshidi P, Stamm B, Flanagan ME, Sugg E, Tang M, et al. Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. *N Engl J Med*. 2023;388(5):478-9.
16. Bayer TA. Pyroglutamate A β cascade as drug target in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2022;27(4):1880-5.
17. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al.; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-27.
18. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1691-704.
19. Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) 2023—16th | ALZFORUM. (s. f.) [Accessed on March 7th, 2024]. Available: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/clinical-trials-alzheimers-disease-ctad-2023-16th>
20. Edwards AL, Collins JA, Junge C, Kordasiewicz H, Mignon L, Wu S, et al. Exploratory Tau Biomarker Results From a Multiple Ascending-Dose Study of BIIB080 in Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(12):1344-52.
21. Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ, Vijverberg EGB, De Deyn PP, Ducharme S, et al. Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med*. 2023;29(6):1437-47.
22. Colom-Cadena M, Davies C, Sirisi S, Lee JE, Simzer EM, Tzioras M, et al. Synaptic oligomeric tau in Alzheimer's disease - A potential culprit in the spread of tau pathology through the brain. *Neuron*. 2023;111(14):2170-83.e6.
23. Rezai AR, D'Haese PF, Finomore V, Carpenter J, Ranjan M, Wilhelmsen K, et al. Ultrasound Blood-Brain Barrier Opening and Aducanumab in Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2024;390(1):55-62.



What is the evidence on the prevention of dementia?

Dra. Gill Livingston

Department of Mental Health in the Elderly, University College London (United Kingdom)

Professor Gill Livingston is a clinical researcher focused on the study of people with dementia, both confirmed and suspected of developing dementia, and their families. Her work is interdisciplinary and focuses on epidemiological and biopsychosocial research applied to dementia to elucidate the mechanisms involved in its development and thus codesign and test effective interventions. She led the Lancet Standing Commission on Dementia Prevention, Intervention and Care for 2017 and 2020 and the latest one in 2024. New research and meta-analyses were conducted on the long-term risk of developing dementia, and a global assessment of the current evidence regarding interventions was performed. These findings have led to substantial advances in preventing and delaying the onset of dementia; others have led to changes in the policies of some countries with the aim of reducing the risk of dementia. Professor Livingston also studied interventions to improve the lives of people with dementia and their families, as well as the staff who care for them, with a special focus on minority and underserved populations. She is the principal investigator of the START



Gill Livingston

(STrAtegies for RelaTives) programme for family caregivers, which has shown long-lasting beneficial effects on symptoms of depression and anxiety, has increased quality of life, has been shown to be profitable and could also lead to economic savings in the treatment of these diseases.

We currently have strong evidence to support the idea that dementia can be preventable; for this, it is essential to know the risk factors associated with its development and establish a series of measures to mitigate them.

It is often mentioned that the increase in the incidence of dementia is due, in part, to the fact that increasingly fewer people die at a young age, which means that more people reach old age when dementia is more common. However, when examining the age-related incidence (which represents the number of people with dementia per 100,000 individuals in a specific age population), a 25% decrease in dementia cases has been observed in high-income countries for the past two decades. This setback is important because it suggests that changes in risk factors can have a significant impact on the prevention of dementia.

Changes in risk factors can have a significant impact on the prevention of dementia

Despite these advances, dementia continues to be a major health problem in several regions or countries, including Japan, South Korea, Hong Kong, Brazil, India and Taiwan, where stable growth in incidence has been observed. These data indicate that dementia, potentially but not inevitably, is preventable. There are two main mechanisms that can contribute to the reduction in the incidence of dementia: the reduction in cognitive reserve and the reduction in brain damage. These mechanisms involve both the protection of the brain against damage and the ability of this organ to compensate for the negative effects of aging and disease.

There are two main mechanisms that can contribute to the reduction in the incidence of dementia: the reduction in cognitive reserve and the reduction in brain damage

Factors to prevent dementias

To date, the improvements appreciated in this area have been mainly focused on people with a higher education level who reside in countries with a high-income level; these have been registered more in men than in women. In low-income countries, no improvement has been observed, while in middle-income countries, the potential for improvement is very significant.

Some studies have shown a relationship between the presence of brain lesions and the development of dementia. However, certain people with these neuropathological lesions do not have dementia or cognitive problems.¹ This phenomenon has been attributed to what is known as cognitive reserve, which refers to the ability of the brain to tolerate or compensate for pathological changes and brain injuries without experiencing clinical symptoms of dementia. This means that people with a greater cognitive reserve can maintain normal or close to normal cognitive functioning despite the presence of brain lesions. One way to increase cognitive reserve is to participate in activities that stimulate the brain.

People with a greater cognitive reserve can maintain normal or close to normal cognitive functioning despite the presence of brain lesions

A dozen risk factors have been identified that can significantly influence the development of dementia, which are classified according to the stages of life: early, medium and late. In the first years of life, factors such as education, poverty, nutrition and cardiovascular health can play an important role in the risk of dementia in later stages; for example, a lack of education and poor cardiovascular health in young people can increase the risk of dementia in adulthood. During middle age, smoking, obesity, diabetes, hypertension and depression can increase the risk of dementia as they substantially affect brain health and increase vulnerability to this disease. Even later in life, cognitive decline and unintended weight loss in overweight people can be signs of developing dementia. In this sense, it is crucial to highlight that the weight loss observed in people with dementia is not a risk factor in itself, but rather a consequence of the disease (Figure 1).

Typically, people often have multiple risk factors that tend to cluster together, which can significantly increase the risk of developing dementia. To assess the importance of a risk factor in the population, the attributable fraction in the population is used, which represents the proportion of cases of the disease that could be avoided if that risk factor were completely eliminated. The attributable fraction in the population is calculated by considering how much the risk of having the disease increases due to the risk factor in question and the prevalence of that factor in the population. The more common the risk factor is, the more important it is to general public health. To study and understand these risk factors, it is crucial to use international dementia data to analyse the

Twelve risk factors

Early life	Mid-life (45-65)	Late life (>65)
• Less education	• Peripheral hearing loss • Hypertension • Obesity • Traumatic brain injury • Excessive alcohol	• Smoking • Depression • Physical inactivity • Air pollution • Social isolation • Diabetes

FIGURE 1. Twelve risk factors for the development of dementia.

impact of these factors in different countries and populations. The prevalence and relative importance of these factors may vary between countries.

Target risk factors

The 12 risk factors mentioned are not the only ones; however, for analysis and decision-making purposes in public health, it is crucial to focus on those for which there is strong and consistent evidence.

Among the risk factors assessed by the fraction attributable to the population throughout life, hearing loss is the most prevalent, followed by poor or scarce education and smoking. The combination of these three factors constitutes 20% of the total potentially preventable dementia cases, representing half of the total 40% (Figure 2).

Risk factors assessed by the fraction attributable to the population throughout life, hearing loss is the most prevalent, followed by poor or scarce education and smoking

Although other factors may have a minor contribution, they should not be underestimated due to their prevalence in the population. Its importance lies in the large number of people affected by dementia. The main risk factors can mitigate their danger when they are considered in conjunction with other risks with which they tend to cluster.

Hearing loss has been recognised as a major risk factor for cognitive decline and dementia. Although there were initially doubts about its impact, recent studies have confirmed its relevance. For example, a key study conducted in 2022 with 126,903 participants showed that the use of hearing aids was associated with a 19% reduction in the risk of cognitive decline and a 17% reduction in the risk of dementia.² However, these findings do not establish a direct causal relationship, so it cannot be said that the use of hearing aids prevents dementia, but it is suggested that hearing aids could have a positive impact on cognitive health. It could be that people who use these devices have better access to medical care or socioeconomic resources that affect their cognitive health.

Hearing loss has been recognised as a major risk factor for cognitive decline and dementia

It has also been documented that patients with mild cognitive impairment who use hearing aids take an average of 4 years before developing dementia, compared to 2 years for those who do not use hearing aids. Therefore, addressing hearing loss could have long-term cognitive health benefits.³

In the multicentre ACHIEVE trial, which was conducted in the US, individuals who voluntarily joined the study through an advertising campaign were recruited to evaluate their hearing. In general, people who participate in

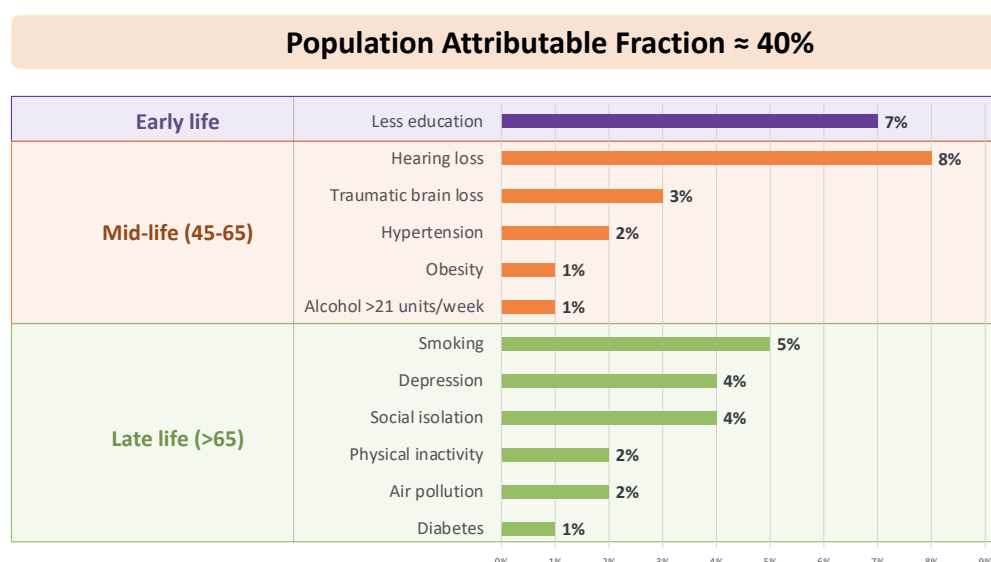


FIGURE 2. Fraction attributable to the population and the risk factors that play a role in dementia prevention.

studies in this way are usually very healthy, and during the 3 years that the study lasted, no deterioration in their cognition was observed. Consequently, no improvement associated with the use of hearing aids was observed.⁴ A prespecified analysis was performed (with a previous subgroup of patients, called Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC]), in older patients with lower initial cognition, lower educational level, who mostly lived alone and had a predisposition to diabetes and hypertension development. Cognitive impairment was significantly more common in the ARIC group (24%) than in the group of people who responded to the advertisements (8%).

Education level is closely related to cognitive reserve. It is known, for example, that people who have followed a formal education for a longer time tend to have greater cognitive reserves. For a long time, it has been debated whether this is because people with more education perform more cognitively stimulating activities at a later age or, instead, whether these activities in themselves make a difference. A study has attempted to shed light on this issue by evaluating people with limited education but who performed cognitively stimulating jobs. Having a cognitively stimulating job was found to reduce the risk of dementia by 20% compared to non-stimulating jobs. In addition, having a higher educational level reduced the risk by 27%. People with higher education and cognitively stimulating work had an even lower risk, with a reduction of 37%. At the molecular level, people with greater cognitive stimulation exhibit an increase in proteins related to the generation of a greater number of synaptic connections and the genesis of axons.⁵ There is some evidence that retirement can increase cognitive decline and, if retired at an early age, it can lead to dementia appearing earlier.

Education level is closely related to cognitive reserve

In relation to smoking, there has been a notable reduction in this habit in high-income countries but not in lower-income countries (where it is even increasing). Two studies, one in the UK and the other in Korea, have yielded significant results: ex-smokers reduced their risk of dementia to the level of the general population.^{6,7} This means that it is never too late to quit smoking. Having a smoking habit increases the risk of developing not only cancer and heart disease but also dementia.

Having a smoking habit increases the risk of developing not only cancer and heart disease but also dementia.

Another relevant risk factor is depression. People in the process of developing dementia have a more vulnerable brain and are more likely to experience depression. Additionally, people who suffer from depression in middle age are more likely to develop dementia later in life. A study carried out using data from the UK Biobank between 2006 and 2010 included 354,313 participants between the ages of 50 and 70 who were followed for 12 years. The results showed that people with depression had a 51% greater rate of dementia than did those without depression. However, those who received treatment (either with antidepressants, psychotherapy or a combination of both) experienced a reduction in this risk. Even in those in which depression improved without treatment, a decreased risk of dementia was also observed.⁸

People who suffer from depression in middle age are more likely to develop dementia later in life

In addition, various studies have shown that air pollution is associated with an increased risk of developing dementia. This pollution can come from sources such as vehicle exhaust smoke, gasoline, diesel, and wood used in transportation and industry. Meta-analyses have been carried out in China, France and Canada, among other places, which have consistently shown that less contaminated areas present better results in cognitive assessment tests of the population and are associated with a lower risk of dementia.⁹⁻¹¹

Air pollution is associated with an increased risk of developing dementia

Persistent hypertension during adulthood has been associated with an increased risk of dementia later in life. However, treating high blood pressure can reduce this risk of dementia, and these benefits are observed years after starting treatment.¹²⁻¹⁴

Persistent hypertension during adulthood has been associated with an increased risk of dementia later

Measures that should be implemented

Changing these risk factors can have a significant impact on the development of dementia, and we have more evidence on this topic every day. Cognition can improve with the use of hearing aids, the reduction of environmental pollution, the treatment of hypertension and depression, the cessation of smoking and the performance of cogniti-

vely stimulating work. It is essential that people at risk take steps to implement these changes, as they can make a large difference in their health.

There are differences in risk not only between countries but also between different ethnic groups residing in the same location. A study in New Zealand indicated that people of Māori origin had a greater risk of developing dementia than those of European origin, followed by people of East Asian origin. In Brazil, people with low economic resources were found to have a greater risk of developing dementia than those with higher incomes.

In 2021, a National Plan for Dementia was adopted in the US to reduce the burden of risk factors. The objective is to substantially reduce 10 potential risk factors (a decrease of 15% by 2030) so that by the year 2050, the number of citizens with Alzheimer's disease will be reduced by 1.2 million. In the UK, they are also tackling the problem of dementia in middle-age to prevent its development.

In conclusion, you must be ambitious in preventing dementia. The development of treatments that modify the diseases that cause it will not eradicate the need for prevention; whenever possible, it is better to be safe. Moreover, more than 40% of dementias are potentially preventable. Currently, we have clear strategies to help prevent dementia, such as wearing hearing aids, quitting smoking, controlling blood pressure, reducing air pollution, and treating depression. Addressing these risks can provide more years of healthy life and, in many cases, even prevent the development of dementia. In addition, prevention will generate significant savings in terms of health care costs. Both individually and politically, we are able to make meaningful changes in the prevention of dementia.

You must be ambitious in preventing dementia we are able to make meaningful changes in the prevention of dementia

References:

1. Cholerton B, Larson EB, Baker LD, Craft S, Crane PK, Millard SP, et al. Neuropathologic correlates of cognition in a population-based sample. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(4):699-709.
2. Yeo BSY, Song HJJMD, Toh EMS, Ng LS, Ho CSH, Ho R, et al. Association of Hearing Aids and Cochlear Implants With Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2023;80(2):134-41.
3. Buchholz M, McClean PL, Bauermeister S, Todd S, Ding X, Ye Q, et al. Association of the use of hearing aids with the conversion from mild cognitive impairment to dementia and progression of dementia: A longitudinal retrospective study. *Alzheimers Dement (N Y).* 2021;7(1):e12122.
4. Lin FR, Pike JR, Albert MS, Arnold M, Burgard S, Chisolm T, et al.; ACHIEVE Collaborative Research Group. Hearing intervention versus health education control to reduce cognitive decline in older adults with hearing loss in the USA (ACHIEVE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10404):786-97.
5. Kivimäki M, Walker KA, Pentti J, Nyberg ST, Mars N, Vahtera J, et al. Cognitive stimulation in the workplace, plasma proteins, and risk of dementia: three analyses of population cohort studies. *BMJ.* 2021;374:n1804.
6. Jeong SM, Park J, Han K, Yoo J, Yoo JE, Lee CM, et al. Association of Changes in Smoking Intensity With Risk of Dementia in Korea. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2251506. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2023;6(2):e232452.
7. Raggi M, Dugravot A, Valeri L, Machado-Fragua MD, Dumurgier J, Kivimäki M, et al. Contribution of smoking towards the association between socioeconomic position and dementia: 32-year follow-up of the Whitehall II prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;23:100516.
8. Yang L, Deng YT, Leng Y, Ou YN, Li YZ, Chen SD, et al. Depression, Depression Treatments, and Risk of Incident Dementia: A Prospective Cohort Study of 354,313 Participants. *Biol Psychiatry.* 2023;93(9):802-9.
9. Abolhasani E, Hachinski V, Ghazaleh N, Azarpazhooh MR, Mokhber N, Martin J. Air Pollution and Incidence of Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* 2023;100(2):e242-54.
10. Letellier N, Gutierrez LA, Duchesne J, Chen C, Ilango S, Helmer C, et al. Air quality improvement and incident dementia: Effects of observed and hypothetical reductions in air pollutant using parametric g-computation. *Alzheimers Dement.* 2022;18(12):2509-17.
11. Wang X, Younan D, Millstein J, Petkus AJ, Garcia E, Beavers DP, et al. Association of improved air quality with lower dementia risk in older women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(2):e2107833119.
12. Cunningham EL, Todd SA, Passmore P, Bullock R, McGuinness B. Pharmacological treatment of hypertension in people without prior cerebrovascular disease for the prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD004034.
13. Hughes R, Rapsomaniki E, Janson C, Keen C, Make BJ, Burgel PR, et al.; NOVELTY study investigators. Frequent productive cough: Symptom burden and future exacerbation risk among patients with asthma and/or COPD in the NOVELTY study. *Respir Med.* 2022;200:106921.
14. Peters R, Xu Y, Fitzgerald O, Aung HL, Beckett N, Bulpitt C, et al.; Dementia Risk REDuCTION (DIRECT) collaboration. Blood pressure lowering and prevention of dementia: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(48):4980-90.

discussion

Moderator:

Erika Pastrana

Round-table:

Prof. Bart de Strooper

Dr. Gemma Salvadó

Dr. Alberto Lleó

Dr. Gill Livingston





To conclude, a **discussion** with the speakers was held, moderated by **Erika Pastrana**, to deepen and comment on the different approaches described throughout the session, and to answer questions from the audience.

If we were able to delay the onset of symptomatic Alzheimer's disease by 5 years, would we compensate for the foreseeable increase in the number of cases in the next 25 years? What can we expect for people with mild and early disease who are receiving newer drugs? What can vary in the burden of the disease at the health and social levels? What will these new treatments contribute to the course of the disease?

Alberto Lleó: These are the first treatments that modify the course of the disease. Currently, studies have only included patients who already have the disease and are in the clinical phase of mild cognitive impairment or mild dementia. Currently, these same drugs are being investigated in people who do not show symptoms but who have the biology of the disease, with positive biomarkers. There are two ongoing studies, one with lecanemab and the other with donanemab; if these drugs truly work, we can talk about delaying the onset of the disease or the onset of symptoms, but at this time, there are no data. In the coming years, we will know if we can delay the onset of the disease with these resources.

The data on the 5-year delay in the progression of Alzheimer's disease, which could reduce the number of expected cases by half, indicate that, as the average age of onset of this disease is 73 years, if we delay it for 5 years, most of these people are likely to die from other causes.

Regarding the course of the disease,

there is a certain delay in its progression in patients receiving these new drugs. New data have been presented at 3 and 4 years, obtained with some of these drugs, where it is appreciated that this difference increases. There is still a lack of data on its effect in the longer term, which will allow us to determine whether the 27% reduction in the progression of the disease may increase as the time in which the patients are treated increases. There are still many things to know and learn; the only thing that is clear is that the administration of these drugs – if they are finally approved in Europe and in Spain – will require a series of structural changes in our way of acting and in the resources to be used.

Bart De Strooper: I just wanted to add that I believe that apart from medication, Dr Livingston has also shown how there are behavioural and lifestyle changes that can influence the progression of the disease. By applying behavioural changes and medication, maybe we can win a couple more years. In general, the message is positive and optimistic.

I would also like to talk about antibodies. In this sense, the effect is not large, but there is a clearly demonstrable and measurable effect. As I have tried to convey in my talk, the medication for AIDS or cancer also started with small differences. Currently, we must study which patient profile benefits the most from the use of these drugs. Perhaps in a few years, it will be necessary to review to whom these drugs are being supplied, but

in the meantime, it is important for the industry to verify that it is worth investing in this, since – if they consider that they cannot make a profit – they will lack the stimulus to continue developing and improving treatments. Currently, drug companies are trying to develop better antibodies than those currently available; modifications are being made so that they are not intravenous but rather subcutaneous so they can be administered in primary care and patients do not have to go to the hospital. These advances are expected in the next 2 or 3 years with new formulations. In addition, other research groups are developing improvements that favour the possibility of crossing the blood-brain barrier so that higher levels of active drug are reached in the brain, increasing penetration from 1–2% to 5–6%, which would reduce the doses.

The donanemab trial is very interesting, since the patients have been treated for a year until their amyloid positron emission tomography scan is normal and then they stop the treatment to see what happens. New medications will be added to this treatment, which will allow patients to continue treatment after amyloid removal.

We must understand all this as the beginning of a very long and relevant story.

The level of training is very different between people who are in old age today and those in new generations, and I believe that training is one of the most important factors in the evolution of Alzheimer's disease. To

what extent is this taken into account in estimates of the future incidence of the disease?

Gill Livingston: I think things will change enormously in the future, even more than they have in recent years. The educational level has improved greatly since there are an increasing number of people with a good educational level, especially in high-income countries. However, there are still many people who do not have this higher academic level.

In addition, in many rich countries, numerous people have diabetes and hypertension; on the one hand, they may have a lower risk of developing Alzheimer's disease, but they compensate for it on the other hand. Therefore, in addition to adopting individual measures, it is necessary to consider the development of policies that can be implemented at a general level. People who play sports and take better care of themselves are more likely to have a lower risk of developing diabetes and high blood pressure. Moreover, if good-quality food could be purchased within walking distance, the amount of pollution in the air would also decrease. Pollution is highly affected by political actions, not just by individual actions.

We are beginning to perform clinical trials to help less educated people change their lifestyles since we do not have to think only of high-income people. In this sense, the support of governments is essential.

In any case, I think there is hope, as we begin to know what to do and how to do it. I am optimistic about the future, both because of the advances that are being registered at the pharmacological level and because of the political revolution and lifestyles.

Years ago, in medicine, symptoms of dementia appeared approximately 20

years earlier in Alzheimer's disease patients than in normal individuals due to aging; for what reasons has this concept changed?

Bart De Strooper: When I was studying Medicine in the 1980s, they taught me just that, but the change comes from the greater knowledge that we have right now; today, we know much more about the disease. I have witnessed everything we have been learning over the years. This is the fundamental reason for the considerable increase in medical knowledge about Alzheimer's disease. The problem with this work is that it is very slow, and society wants changes to happen in a few years; however, unfortunately, there are things that take a long time to understand. Finding and identifying the optimal treatments will take time. The war against cancer started in the 1970s, and the war against AIDS started in the 1980s; however, the battle against dementia has just begun, so we need time to accumulate knowledge. Knowledge is what will propel us forward.

Alberto Lleó: I would like to add that the patient Alois Alzheimer described was a woman in her early 50s. This was associated with the idea that the disease was in young people, and this idea took decades to reverse until neuropathological studies showed that senile dementia actually corresponded to the same disease.

Is it known why the phosphorylated form of tau is such a specific marker for Alzheimer's disease? Is this a very specific way to make antibodies?

Gemma Salvadó: Actually, we do not know. It seems that it is a combination of several factors, since it is the phosphorylated form that it is

not only influences it but also affects the way of measuring it. In a study carried out by our group, we evaluated 10 different biomarkers, and there were different versions of p-Tau217, which had very different precisions; that is, measuring with mass spectrometry is not the same as measuring with an immunoassay. That said, it appears that the marker is very specific to amyloid plaques, which could be why it is a good marker. We need more research to determine what is happening and why it is so specific to the disease.

We believe that p-Tau217 is a mixture that provides information about amyloid and tau pathology, so it could be the intermediate step between amyloid pathology and tau pathology. More research is needed to understand the changes that occur in the tau protein and how they are related to pathology. In this way, we will be able to determine whether by acting on a particular fragment, we can delay or modify the course of the disease.

Alberto Lleó: I would like to add that antibodies against different regions of tau are being investigated in Alzheimer's disease, and phase II and phase III studies are underway by various companies against different regions of the tau protein. However, thus far, they have not yielded positive results. There is some controversy because antibodies do not penetrate well into neurons, so there is an open debate about the potential mechanism of action involved. It is believed that in this propagation of the tau protein from one neuron to another, there could be a blocking mechanism; however, these are studies that are underway, and we are awaiting the results – although this is one of the strategies being evaluated.

I would like to know if there is a gene that may be linked to high blood cholesterol and the development of Alzheimer's disease.

Gill Livingston: It is a great idea to lower your cholesterol, without a doubt. This field should be studied further.

Bart De Strooper: This variant is the *APOE4* variant, which has multiple presentations. It is very important for lipoprotein metabolism, but in Alzheimer's disease, it is the most relevant factor because it determines the formation of amyloid plaques. It is not known with certainty why this happens. We have performed experiments, and the main effect of *APOE4* is to induce plaque formation. I do not know what the link is with lipid

metabolism and if it is truly going to allow us to advance in the understanding and treatment of the disease. In any case, I agree that lowering lipid levels will improve blood circulation in general and, therefore, will also achieve better cerebral blood flow. You must maintain a healthy cardiovascular system, which is very important for the brain.

We have not talked much about the opportunities that glia offer. Therapies against amyloid and tau have been discussed, but glia – both as a marker and for its role in reducing inflammation – could also have great potential for the management of Alzheimer's disease.

Bart De Strooper: I have not had time to talk about this topic, but in

my laboratory, most of the researchers work on it. These non-neuronal cells have very different reactions to amyloid, so we cannot extrapolate the knowledge we have about the reactions observed in neurons. This finding is important because genes related to the development of this disease are expressed in microglia and modulate the mechanism by which microglia react to amyloid. For this reason, I affirm that Alzheimer's disease is not the accumulation of amyloid but rather how the cells of the body react to amyloid. This would explain why there are people with amyloid deposits who are apparently healthy, while others who have similar levels of amyloid deposits immediately show the presence of a disorder. Glial cells are extremely important.

CONQUISTANDO LA DEMENCIA: avances médicos e implicaciones sociales

La demencia, causada por una variedad de trastornos neurodegenerativos, representa un desafío importante para la salud pública, con importantes efectos debilitantes en la función cognitiva y en la vida diaria de las personas afectadas. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia y representa más del 60% de los casos. La ausencia actual de tratamientos curativos para la demencia y la carga que impone a las personas, los cuidadores y los sistemas de salud en todo el mundo subrayan la necesidad urgente de un diagnóstico oportuno y temprano, así como de estrategias de prevención y nuevas terapias.

Los avances recientes en la investigación sobre demencia han contribuido a mejorar nuestra comprensión de estas complejas enfermedades. En particular, se han identificado varios genes asociados al desarrollo de diferentes formas de demencia, que junto con biomarcadores que indican la presencia o el riesgo de desarrollarla están contribuyendo a la identificación temprana de estas patologías.

En los últimos años, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha aprobado varios fármacos basados en anticuerpos que se dirigen a la proteína beta-amiloide que han supuesto un desarrollo muy importante en el estudio de estas enfermedades. Paralelamente, existe una creciente concienciación sobre la importancia del entorno, los factores sociales y la conducta individual con relación al riesgo de desarrollar demencia. La actividad social a lo largo de la vida puede reducir el riesgo de demencia al aumentar la reserva cognitiva, reducir el estrés y la depresión, y promover estilos de vida saludables.

En esta 16ª Conferencia se abordan los avances recientes en la comprensión, tratamiento y manejo de la enfermedad desde una perspectiva biológica, médica y social.

CONQUERING DEMENTIA: medical advances and social implications

Dementia, caused by a variety of neurodegenerative disorders, represents a major public health challenge, with significant debilitating effects on the cognitive function and daily lives of those affected. Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia, accounting for more than 60% of cases. Currently, there are no curative treatments for dementia and the burden it imposes on individuals, caregivers and health systems worldwide underline the urgent need for timely and early diagnosis, prevention strategies and new therapies.

Recent advances in dementia research have contributed to improving our understanding of these complex diseases. In particular, several genes associated with the development of different forms of dementia have been identified, which together with biomarkers that indicate the presence or risk of developing dementia are contributing to the early identification of these pathologies.

In recent years, the US Food and Drug Administration (FDA) has approved several drugs based on antibodies that target the beta-amyloid protein, which have been a very important development in the study of these diseases. At the same time, there is a growing awareness of the importance of the living environment, social factors and individual behaviour in relation to the risk of developing dementia. Social activity throughout life can reduce the risk of dementia by increasing cognitive reserve, reducing stress and depression, and promoting healthy lifestyles.

This 16th Conference addresses recent advances in the understanding, treatment and management of these diseases from a biological, medical and social perspective.



FUNDACIÓN
RAMÓN ARECES

SPRINGER NATURE