



REIAL ACADEMIA
DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA



DISCURS

LLEGIT EN L'ACTE D'INGRÉS DE L'ACADÈMICA CORRESPONENT
IL·LUSTRE SRA. DRA. MERCÈ PALLÀS I LLIBERIA
CELEBRAT EL DIA 13 DE MAIG DE 2026

BARCELONA
2026

PRESENTACIÓ A CÀRREC DE L'ACADÈMIC NUMERARI
EXCEL·LENTÍSSIM SR. DR. SALVADOR CAÑIGUERAL I FOLCARÀ

**INNOVACIÓ TERAPÈUTICA EN ALZHEIMER:
EL PAPER EMERGENT DELS
INHIBIDORS DE L' EPÒXID HIDROLASA
SOLUBLE**

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmica Corresponent

Il·lustre Sra. Dra. Mercè Pallàs i Lliberia

Celebrat el dia 13 de maig de 2026

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Salvador Cañiguerà i Folcarà

Barcelona

2026

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les publicacions,
de les quals és responsable l'autor.*



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Amb la col·laboració del Departament
de Salut de la Generalitat de Catalunya

Dipòsit legal: B-4679-2026
GAM DIGITAL

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Salvador Cañigueral i Folcarà

**Excel·lentíssim Senyor President
de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i Senyors,**

Agraeixo a l'Acadèmia que m'hagi encomanat la tasca de presentar la Dra. Mercè Pallàs Lliberia en aquest acte de recepció com a acadèmica corresponent. És un honor per mi fer-ho donada la rellevància de la trajectòria acadèmica, científica i professional de la Dra. Pallàs que he tingut ocasió de seguir al llarg de quasi 40 anys, des de que va entrar com a estudiant de doctorat al que actualment és la Unitat de Farmacologia, Farmacognòsia i Terapèutica de la Facultat de Farmàcia i Ciències de la Alimentació de la Universitat de Barcelona.

La Mercè Pallàs Lliberia va néixer a Barcelona el 1964. Encara que a la seva família no hi havia precedents dins el món farmacèutic, ella va decidir estudiar farmàcia moguda per l'interès en disciplines vinculades a la salut i per la multidisciplinarietat d'àmbits de coneixement que convergeixen en aquests estudis. Es va llicenciar en Farmàcia per la Universitat de Barcelona el 1987 on també es doctorà el 1991. Posteriorment, va realitzar una estada al Departament d'Endocrinologia Molecular de l'Istituto Mario Negri Sud (Itàlia) i el 1993 es va incorporar com a professora titular al Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, on des de 2011 és catedràtica.

La Mercè té una alta capacitat de treball, amb un perfil polifacètic que cobreix els diferents aspectes que són desitjables en un professor universitari, tant en els àmbits docents i de recerca, com de gestió i transferència, i en cadascun d'ells hi ha deixat una empremta destaca-

da. No en va, té reconeguts 6 quinquennis de docència, 4 sexennis de recerca i 1 sexenni de transferència.

Amb més de 35 anys d'experiència docent, ha impartit assignatures de pregrau i postgrau en farmacologia i terapèutica, tant en l'àmbit de la Farmàcia com en el Màster de Recerca, Desenvolupament i Control de Medicaments o en el de Neurociència de la Universitat de Barcelona. A més, ha participat activament en assignatures del màster de Biomedicina com *From the bench to the bedside* i Envel·liment i Salut. També ha estat implicada en el Pla d'Acció Tutorial des del curs 2004-2005 i és tutora de pràctiques externes des de 2020. Ha col·laborat en múltiples projectes d'innovació docent, en alguns com a investigadora principal, i ha contribuït amb publicacions i comunicacions a congressos en aquest àmbit.

La recerca de la Dra. Pallàs se centra en la neurofarmacologia, especialment en el camp de l'envelliment i la malaltia d'Alzheimer. Des del 2012, ha ampliat les seves línies de recerca per incloure el descobriment i desenvolupament de fàrmacs, amb especial èmfasi en el desenvolupament de noves entitats químiques (NCEs) i la validació de dianes per al tractament de l'Alzheimer.

Ha participat en un total de 16 projectes competitius de recerca, dels quals ha estat investigadora principal en 8. Forma part del grup de recerca Química Mèdica i Farmacologia de les Malalties Neurodegeneratives (2021SGR00357), reconegut com a grup consolidat per la Generalitat de Catalunya. També és Farmacòloga Europea acreditada per la Federació Europea de Societats de Farmacologia (EPHAR) des del 2022. A més, és membre del consell editorial de diverses revistes internacionals, entre elles *Frontiers in Aging Neuroscience*, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *International Journal of Molecular Sciences* i *Molecules*.

Un dels descobriments més remarcables de la seva recerca ha estat la identificació de la epòxid hidrolasa soluble com a diana terapèutica d'interès per al tractament de la malaltia d'Alzheimer i altres malalties neurodegeneratives. Aquesta activitat investigadora l'ha conduït a col·laboracions amb empreses farmacèutiques per al desenvolupament d'inhibidors d'aquest enzim i, finalment, a la llicència d'una pa-

tent. A més, actua com a assessora per a l'spin-off Flavii Therapeutics, fundada des de la UB el 2025. És precisament d'això del que la Mercè ens parlarà al seu discurs.

Fruit de la seva tasca investigadora, part de la qual l'ha desenvolupat en col·laboració amb grups d'Estats Units d'Amèrica, Mèxic i el Regne Unit, la Dra. Pallàs ha publicat més de 300 articles en revistes d'alt impacte en la seva especialitat, ha presentat més de 250 pòsters i ha impartit 18 conferències en congressos internacionals i nacionals. La seva experiència en transferència de tecnologia es reflecteix en la seva participació en més de 10 patents. Finalment, ha dirigit o co-dirigit un total de 19 tesis doctorals, a més de nombrosos treballs finals de grau (TFG) i de màster (TFM).

La Dra. Pallàs ocupa actualment diversos càrrecs de responsabilitat acadèmica i investigadora. És Degana de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Coordinadora de la subàrea d'Eines Diagnòstiques, Pronòstiques i Terapèutiques a l'Agència Espanyola d'Investigació (AEI) i Directora de la Càtedra UB - Dr. Antoni Esteve i Subirana en Farmacologia. Anteriorment havia sigut Cap de la Unitat de Recerca de Farmacologia i Farmacognòsia, Vicedegana d'Afers Acadèmics i d'Estudiants de la Facultat de Farmàcia i Vicerectora de Personal Docent i Investigador de la Universitat de Barcelona, i Adjunta del Vicerector de Recerca de la Universitat de Barcelona, amb funcions de coordinació dels seus instituts de recerca (2022-2026).

A més, cal destacar que ha estat Presidenta de la Comissió Específica de Ciències de la Salut d'AQU Catalunya per avaluació de Graus i Màsters, membre del Comitè d'Ètica per a l'Experimentació Animal de la UB, membre del Comitè de Direcció de l'Institut de Neurociències de la UB, Secretaria de la Societat Espanyola de Farmacologia (SEF) i de la Fundació Espanyola de Farmacologia, membre IUPHAR i EPHAR, membre del comitè organitzador de diversos congressos de la SEF, revisor expert en ACC10, Acerta R+D+i i ACCOR, i responsable del workpackage 9 del projecte europeu *Transforming Open Responsible Research and Innovation through CHARM (TORCH)*.

Com s'ha fet palès en aquest breu resum, la Dra. Mercè Pallàs Lliberia ha construït una excepcional trajectòria científica i professional,

àmplia i diversa, sempre sostinguda pel suport constant del seu marit, en Lluís, i dels seus fills, la Marta i en Guillem. Una trajectòria que, d'una banda, la fa plenament mereixedora de l'honor de ser admesa com a membre corresponent d'aquesta Acadèmia i que, de l'altra, representa una valuosa contribució al patrimoni humà de la nostra institució. Estic convençut que la Dra. Pallàs sabrà honrar amb escreix el bon nom d'aquesta casa.

**Excel·lentíssim Senyor President
de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i Senyors,**

És per a mi un gran honor ser aquí amb motiu del meu ingrés com a acadèmica corresponent de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Abans de tot, vull manifestar el meu agraïment més sincer als il·lustres membres d'aquesta Reial Acadèmia per haver-me admès, i molt particularment als acadèmics numeraris Dr. Salvador Cañigueral i Dra. Joana M. Planas i, per la seva iniciativa i el seu suport en la presentació de la meua candidatura, i també a la Dra. Montserrat Baiget, qui, al seu torn, ens va donar suport en aquest propòsit.

Així mateix, vull manifestar un agraïment especial a la Dra. Roser Vila pel seu suport en aquesta tasca i per animar-me en tot moment a fer aquest pas.

Finalment, vull transmetre el meu profund agraïment a tots els acadèmics que han confiat en mi, especialment als de la secció 2a de Biologia i Farmacologia.

Afortunadament, no he arribat fins aquí sola. Ser farmacèutica i després dedicar-me a la vida acadèmica va ser un camí que vaig emprendre sense una gran planificació, l'anava fent mentre caminava. Com en tot recorregut, les persones i les estructures que ens trobem durant el viatge són les que em van guiar en les passes a seguir.

La primera parada, després de llicenciar-me en Farmàcia, va ser formar part de l'aleshores Departament de Farmacognòsia i Farmaco-

dinàmia de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, i que em donessin l'oportunitat de fer la tesi doctoral. Poc després vaig guanyar una plaça de professora associada, i així em vaig trobar amb el món de la docència universitària, en què vaig descobrir que ser professor universitari et permet ser «jove» entre joves.

En aquest punt, faig un agraïment col·lectiu a tots els professors i companys amb els quals he coincidit al Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica, especialment als de la Unitat de Farmacologia, Farmacognòsia i Terapèutica, per la seva companyonia i l'aprenentatge continu tant en l'àmbit professional com personal.

Molts més anys després, com a cap de la Unitat de Farmacologia, vaig començar la tasca de gestió universitària que em va portar a ser Vicedegana Acadèmica i d'Estudiants, que em va permetre conèixer la Facultat des d'un altre punt de vista, a través dels ulls de professors de diferents àrees de coneixement; més tard, l'any 2016, vaig continuar la tasca de gestió com Vicerectora de Personal Docent i Investigador i, finalment, al 2022, com Adjunta al Vicerector de Recerca. Al febrer vaig ser escollida Degana de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, on he iniciat un nou projecte ple de reptes i oportunitats. Aquests han estat llocs de responsabilitat universitària, des d'on he pogut gaudir de la diversitat de coneixements, capacitats i humanitat que donen sentit a la Universitat de Barcelona. Vull fer aquí un agraïment especial al Dr. Diego Muñoz-Torrero, al Dr. Jordi Alberch, al Dr. Jordi Garcia i al rector Joan Guàrdia en representació de moltes altres persones, per no allargar-me, que van ser les claus que van obrir aquelles portes a la gestió de la Universitat.

No he oblidat la tercera pota del professor universitari, la recerca. Com moltes altres coses, la recerca no és una activitat personal, sinó de col·laboració, d'equip, i sobretot una acció de generositat amb els companys. El 1998, vaig iniciar una carrera investigadora independent en neurofarmacologia, ampliant més tard l'enfoc per incloure el descobriment i desenvolupament de fàrmacs. En aquest sentit, la meva feina s'ha centrat principalment a identificar nous agents farmacològics per combatre el deteriorament cognitiu associat a l'envelliment i els trastorns neurodegeneratius. Per no fer una llista de

persones que han influït en la meva formació en recerca i en els èxits aconseguits, vull donar les gràcies de manera col·lectiva i subsidiària al Dr. Christian Griñán Ferré i al Grup de Recerca en Química Mèdica i Neurofarmacologia del meu departament, en representació de tots els investigadors i investigadores, nacionals i internacionals, que en algun moment s'han creuat en la meva tasca de recerca.

En aquests camins personals i professionals he trobat persones excepcionals que han fet de pal de pal quan ha calgut. Voldria mencionar especialment a l'Olga Solà i Juanjo Alonso, la Montse Marimón, Carmen Pueyo, Sílvia González, Marta Alegret, Sílvia Soriano, Carmen Escolano i Marta Borau, amigues i amics de la infància, d'estudis o bé companyes a la Universitat de Barcelona.

Hi ha moltes persones a qui no he anomenat explícitament en aquest petit apartat d'agraïments, però que gràcies a la interacció que hi he tingut tots aquests anys, i el seu acompanyament en el dia a dia, m'han permès arribar on soc i ser com soc. A totes elles: Gràcies!

També vull fer esment de la meva família, Lluís, Marta i Guillem, que, malgrat tot, hi són cada dia. No ens calen més paraules per entendre's i saber com ens estimen i com ens sentim en el dia d'avui. Sentiments d'alegria i de tristor, de pèrdua i de continuïtat.

Acabaré amb un agraïment molt singular als que ja no hi són, els meus pares i germà, als meus tiets, i a la Júlia, que sempre em van animar a treballar per avançar i em mostraven la seva satisfacció i el seu amor incondicional per qualsevol petit èxit que aconseguia, tant en l'àmbit personal com professional. De ben segur que tot el que s'ha esmentat aquí no hagués estat possible sense el seu suport incondicional, sempre i per sempre.

Sense mes preàmbuls, donaré pas a la lectura del resum del discurs que porta per títol "Innovació terapèutica en Alzheimer: el paper emergent dels inhibidors de l'epòxid hidrolasa soluble".

**INNOVACIÓ TERAPÈUTICA EN ALZHEIMER:
EL PAPER EMERGENT DELS
INHIBIDORS DE L' EPÒXID HIDROLASA
SOLUBLE**

ÍNDIX

1	Introducció.....	17
2	Malaltia d'Alzheimer: canvis estructurals i cel·lulars i conseqüències	18
2.1	Canvis macroscòpics del cervell en la MA.....	19
2.2	Canvis histològics del cervell característics de la MA	20
2.2.1	Formació de les plaques amiloides	20
2.2.2	Hiperfosforilació de la proteïna tau i cabdells neurofibril·lars	23
3	Mecanismes bioquímics i cel·lulars de la MA.....	24
3.1	Excitotoxicitat.....	25
3.2	Desregulació dels nivells de Ca ²⁺ intracel·lular	26
3.3	Estrès oxidatiu i disfunció mitocondrial	27
3.4	Mort neuronal i pèrdua sinàptica	28
3.5	Alteracions en el procés autofàgic.....	29
3.6	Neuroinflamació	30
3.6.1	Micròglia, astròglia i MA	32
4	Farmacoteràpia de la MA.....	36
4.1	Inhibidors d'acetilcolinesterases.....	37
4.2	Antagonistes dels receptors NMDA	38
4.3	Anticossos monoclonals	40
4.4	Altres aproximacions terapèutiques i perspectives futures	41
4.4.1	Inhibidors de la BACE1	43
4.4.2	Inhibidors de la γ -secretasa	44
4.4.3	Inhibidors de la butirilcolinesterasa (BuChE)	44
4.4.4	Bloquejadors dels receptors AMPA.....	45
4.4.5	Potenciadors del pèptid regulat pel gen de la calcitonina (CGRP).....	45
4.4.6	Activadors de les fosfodiesterases (PDE).....	45
4.4.7	Agonistes dels receptors muscarínics i nicotínics d'acetilcolina (mAChR)	46
4.4.8	Modificadors de la hiperfosforilació de la tau	47

4.4.9	Fàrmacs relacionats amb l'autofàgia	48
4.5	Reposicionament de fàrmacs per al tractament de la MA	48
5	L'epòxid hidrolasa soluble, neuroinflamació i MA	49
5.1	Paper dels àcids epoxieicosatrienoics al cervell	49
5.2	L'EHS i les malalties neurodegeneratives	53
6	Descobriment i validació de l'EHS com a diana farmacològica per a la MA	53
6.1	Optimització d'inhibidors de l'epòxid hidrolasa soluble...	55
6.2	Inhibició de l'EHS en l'àmbit perifèric	57
6.2.1	Efectes de la inhibició de l'EHS en la microbiota intestinal.....	57
6.2.2	Efectes de la inhibició de l'EHS en la inflamació perifèrica	58
6.2.3	Implicació de la inhibició de l'EHS i l'eix intestí-cervell en la MA	59
6.3	Optimització de l'UB-SCG-51 (<i>lead optimization</i>) com a inhibidor de l'EHS per al tractament de la MA: assaigs d'eficàcia i de seguretat	60
6.4	Tractament modificador de la MA amb els inhibidors de l'EHS	62
7	Conclusions	64
8	AGRAÏMENTS	65
9	BIBLIOGRAFIA	65

Introducció

La malaltia d'Alzheimer (MA) és una de les malalties neurodegeneratives més devastadores i prevalents a escala mundial, que afecta milions de persones i les seves famílies. Es caracteritza per una pèrdua progressiva de les funcions cognitives, inclosos la memòria, el raonament i les habilitats executives, la qual cosa condueix a una dependència creixent i una disminució significativa de la qualitat de vida.

La MA és la causa més freqüent de demència en persones grans.(1) Segons l'Organització Mundial de la Salut, l'Alzheimer contribueix a un 60-70 % dels casos de demència.(2) La demència engloba diferents malalties de caràcter majoritàriament progressiu que afecten la memòria, les habilitats cognitives i el comportament, i que interfereixen en les activitats diàries de les persones que en tenen. Sovint s'associa amb altres símptomes, com ara depressió, ansietat, paranoia i apatia (European Medicine Agency, 2024). Actualment, s'estima que afecta uns 55 milions de persones a escala mundial.(4) La prevalença de la malaltia creix amb l'edat, i es preveu que en els propers anys el percentatge de persones afectades de demència augmenti a causa de l'envelliment de la població, i s'estima que es tripliqui el 2050.(4)

A Espanya, la prevalença és d'un 0,05 % en persones d'entre 40 i 65 anys. El percentatge de població afectada augmenta en les edats més avançades, i és d'un 20,1 % en persones d'entre 85 i 89 anys, i d'un 39,2 % en majors de 90 anys. Segons les dades de la Base de dades clíniques d'atenció primària (BDCAP), l'any 2020 a Espanya hi havia registrats 489.364 casos de demència.(5)

La malaltia s'inicia amb canvis cerebrals que no són clínicament evidents i consta de diferents fases. En la **fase preclínica** no es presenten símptomes, però es poden apreciar alteracions cerebrals mesurables que indiquen els primers signes de l'Alzheimer. La durada d'aquesta primera fase pot ser d'entre 15 i 20 anys.(4) A continuació té lloc la **fase prodròmica**, que es caracteritza per un deteriorament cognitiu lleu (DCL), en què apareixen els primers símptomes, com ara problemes de memòria i del llenguatge, però no es dona pèrdua de la independència del pacient.(1-3) Finalment, evoluciona cap a la fase de demència, que es divideix en **lleu, moderada i greu**. En aquest últim període els

problemes de memòria, de llenguatge i del comportament són més notables i interfereixen en els hàbits quotidians dels pacients.(3) La mort dels pacients té lloc un cop han passat entre 5 i 12 anys de l'inici dels símptomes.(4)

La MA no només afecta els pacients, sinó que també té un impacte profund en les seves famílies i cuidadors, així com en els sistemes de salut pública. La càrrega econòmica associada a la cura dels pacients amb MA és immensa, amb costos que inclouen l'atenció mèdica, la cura a llarg termini i la pèrdua de productivitat laboral.(2) A més, la càrrega emocional i física per als cuidadors és significativa, i sovint provoca estrès, ansietat i problemes de salut propis.

En aquest context, la recerca en nous fàrmacs per a la MA és de vital importància. Els tractaments actuals només aconseguixen alleujar els símptomes sense modificar la progressió de la malaltia, la qual cosa subratlla la necessitat urgent de desenvolupar teràpies més efectives.

A més a més, la comprensió de les causes subjacents de la MA i la identificació de noves dianes terapèutiques són essencials per al desenvolupament de tractaments que puguin prevenir, endarrerir o fins i tot revertir els efectes devastadors d'aquesta malaltia.

A mesura que la nostra comprensió de la fisiopatologia de la MA avança, la recerca en nous fàrmacs ofereix una esperança renovada per a milions de persones afectades per aquesta malaltia. La inversió en recerca científica i el desenvolupament de noves teràpies no només tenen el potencial de millorar la vida dels pacients, sinó que també poden alleujar la càrrega sobre els sistemes sanitaris i les famílies, i contribuir així a una societat més saludable i resilient.

2. Malaltia d'Alzheimer: canvis estructurals i cel·lulars i conseqüències

La MA es troba associada a efectes clínics, factors psicològics i característiques patològiques com la pèrdua de massa cerebral, la pèrdua de cèl·lules neuronals, el dèficit de neurotransmissors i l'aparició de dipòsits del pèptid amiloide β ($A\beta$) i de cabdells neurofibril·lars, a

conseqüència de la hiperfosforilació de la proteïna tau.

Clàssicament, es considera que l'acumulació al cervell d' $A\beta$, que formava plaques senils, i de cabdells neurofibril·lars a l'interior de les neurones eren la causa de la MA, mentre que la desregulació dels sistemes colinèrgic i glutamatèrgic, la pèrdua progressiva de neurones i la disminució de les connexions sinàptiques n'eren la conseqüència.(6,7) En qualsevol cas, els canvis lligats a les plaques amiloides i els cabdells neurofibril·lars constitueixen les principals característiques neuropatològiques de la malaltia, i n'han estat durant dècades la clau diagnòstica.

2.1. Canvis macroscòpics del cervell en la MA

Dins dels canvis a escala macroscòpica, trobem que, en la majoria dels casos, els cervells de pacients amb diagnòstic de MA presenten una atròfia cortical moderada, més marcada a les zones de l'escorça i les estructures del lòbul límbic. L'escorça frontal i temporal acostumen a presentar els solcs ampliat amb atròfia als girs, mentre que les escorces motora i somatosensorial no solen estar afectades.(8,9) Com a conseqüència, normalment hi ha un engrossiment de les banyes frontals i temporals dels ventricles laterals, a més d'observar-se una disminució del pes del cervell (figura 1). No obstant això, cap d'aquestes característiques macroscòpiques és específica de la MA, i les persones clínicament normals i no afectades per la MA poden presentar també una atròfia cortical moderada.(10)

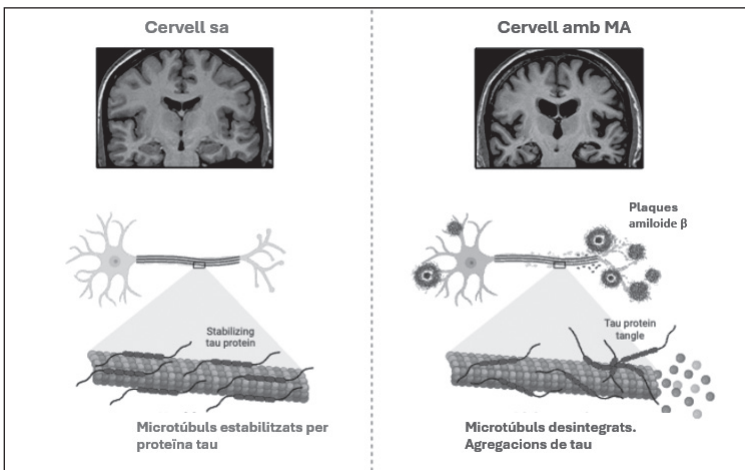


Figura 1. Canvis macroscòpics i cel·lulars en el cervell de pacients amb MA.

2.2. Canvis histològics del cervell característics de la MA

La necessitat d'identificar l'etiopatogènia de la malaltia ens va portar, fa tres dècades, a proposar les dues hipòtesis més conegudes de la causa primigènica de l'Alzheimer, la de la cascada amiloide i la dels cabdells neurofibril·lars, ambdues basades en canvis histopatològics característics de la MA: les **plaques senils** i els cabdells neurofibril·lars.(10)

La **hipòtesi de la cascada amiloide** postula que l'excés de formació o el dèficit d'eliminació d'A β , especialment, la isoforma A β 41-42, és el desencadenant primari de la neurodegeneració,(11,12) que inicia una **cascada de processos neuro tòxics** que conduirien a la neurodegeneració.(13,14) L'A β agregat forma plaques senils que activen la microglia (cèl·lules proinflamàtòries del sistema nerviós central), indueixen **estrès oxidatiu i neuroinflamació**, alteren les sinapsis i afavoreixen la **formació de cabdells neurofibril·lars** per tau hiperfosforilada.

La segona hipòtesi que es planteja és la relacionada amb la **hiperfosforilació de la proteïna tau** (hipòtesi tauista). Aquesta teoria està relacionada amb el segon tret histopatològic cerebral característic dels pacients amb Alzheimer, la **formació de cabdells neurofibril·lars** deguts a la hiperfosforilació de la proteïna tau a les neurones, i que s'associen a canvis en el citoesquelet.¹⁵ Aquesta agregació anormal condueix a la mort de les neurones i a la formació d'A β proagregant, que dona lloc a les **plaques senils**.

2.2.1. Formació de les plaques amiloides

Les plaques senils amiloides descrites per Alois Alzheimer el 1906 (també conegudes com a *plaques neurítiques*, *druses senils* i *druses del cervell*) són dipòsits extracel·lulars d'A β que acumulen estructures neuronals degenerades, cèl·lules proinflamàtòries, mediadors inflamatoris i radicals lliures. Aquests dipòsits també poden ser un subproducte de la senectut (envelliment). Les plaques són variables en forma i grandària, però tenen una mida mitjana de 50 micres.(15)

Durant la patogènesi de la MA, les agregacions del pèptid A β es formen a partir de monòmers d'A β (concretament, els pèptids A β 40 i A β 42),

i generen una varietat d'espècies oligomèriques inestables. Després, aquestes espècies oligomèriques s'agreguen per formar protofibril·les curtes, flexibles i irregulars, que finalment s'allarguen en conjunts fibril·lars insolubles orientats perpendicularment a l'eix de la fibra.(16) Encara que, generalment es considera que els monòmers d'A β en concentracions fisiològiques no són tòxics, múltiples línies d'evidència suggereixen el contrari, és a dir, que els oligòmers d'A β són predominantment més neurotòxics que les fibril·les d'A β .(13)

Els pèptids A β 40 i A β 42 es generen a partir de l'escissió per part de proteases de la proteïna precursora d'amiloid (APP, de l'anglès *amyloid precursor protein*). Fins ara s'han proposat diverses funcions fisiològiques d'aquesta proteïna. El domini extracel·lular de l'APP intervé en l'adhesió cèl·lula-cèl·lula per afavorir les connexions sinàptiques, mentre que els homodímers d'APP poden funcionar com a receptors acoblats a proteïnes G (GPCR), i regular la senyalització neuronal i l'alliberació de neurotransmissors a través de l'activació de canals de Ca²⁺.(10,17,18) Els productes de l'escissió d'APP, com l'APP soluble (sAPP) α i β , també tenen accions fisiològiques o patològiques. La sAPP α té un paper important en la plasticitat i supervivència neuronal i s'ha demostrat que protegeix contra la toxicitat induïda pel pèptid A β .(19,20)

El processament de l'APP depèn principalment de tres enzims proteolítics: les α -, β - i γ -secretases. Les α -secretases inclouen peptidases com l'ADAM9, 10 i 17. La β -secretasa és una proteasa també anomenada BACE1 (de l'anglès *beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1*), mentre que la γ -secretasa està formada per diversos components, entre els quals destaquen la PSEN1 i la PSEN2.(21) Segons els productes d'escissió a partir del processament de l'APP, es poden distingir la via de processament amiloidogènica i no-amiloidogènica.

La **via no-amiloidogènica** implica l'escissió de l'APP mitjançant l' α -secretasa, que allibera l'ectodomini sAPP α fora de la membrana cel·lular, i reté el fragment APP c-terminal dins de la membrana plasmàtica. Aquest domini que es manté a la membrana pot ser posteriorment escindit per la γ -secretasa i alliberar un petit fragment, A β 3, a l'espai extracel·lular, mentre que la resta del domini intracel·lular de

l'APP queda retingut al citoplasma.(22) Aquest petit fragment no té capacitat d'agregar-se i és proteolitzat de manera inespecífica a l'espai extracel·lular.

La **via amiloidogènica** comprèn el tall proteolític de l'APP mitjançant la β -secretasa i el complex γ -secretasa. Després de l'escissió per part de la β -secretasa, s'allibera l'ectodomini sAPP β , i a la membrana cel·lular hi queda el fragment carboxi-terminal de l'APP de 99 aminoàcids (β -CTF o C99). Aquest fragment retingut pot ser escindit posteriorment per la γ -secretasa, i generar pèptids amiloides de diferents longituds de cadena (A β 37, A β 38, A β 39, A β 40, A β 42 i A β 43).(22) Entre ells, els productes A β 40 i A β 42 són les principals espècies que es troben al cervell, de les quals l'A β 40 és la més abundant. L'A β 40 és més propensa a l'agregació, a causa de la seva hidrofobicitat, i és el principal component de les plaques amiloides.(23–25)

Les vies amiloidogènica i no-amiloidogènica, per tant, es donen de manera fisiològica i es mantenen en un equilibri que, si es trenca, pot afavorir la producció d'espècies proagregants i l'aparició de plaques senils. S'ha suggerit que tant la potenciació de la via no-amiloidogènica com la reducció de la via amiloidogènica són estratègies terapèutiques viables per a la reducció de la generació d'A β .(26) ja que les alteracions del processament de l'APP poden contribuir a la patogènesi de la MA elevant la producció del pèptid A β i reduint la relació A β_{40} /A β_{42} .

Les mutacions en els gens APP, PSEN1 i PSEN2 poden augmentar la producció d'A β 42, una forma més hidrofòbica i agregant. Les mutacions PSEN1 són especialment predominants en la MA familiar, en què s'han identificat 221 mutacions patogèniques. S'han descrit 32 mutacions a l'APP i 19 mutacions a la PSEN2. Cal remarcar que no totes les mutacions a l'APP són patogèniques; de fet, hi ha la mutació protectora (A673T), que és capaç de reduir el risc d'aparició de la MA mitjançant l'atenuació de la producció del pèptid A β .(23)

Estudis recents del Barcelona β eta Brain Research Center han demostrat que l'acumulació d'A β pot provocar dany cerebral en fases preclíniques de la MA, fins i tot en absència de tau patològica.(27) Per aquesta raó, s'han desenvolupat anticossos monoclonals capaços

de reduir l'acumulació d'A β intracel·lular i extracel·lular. Tot i que els resultats són prometedors, encara hi ha un llarg camí per recórrer abans no hi hagi una estratègia prou robusta per apostar per aquesta via de tractament.(28)

Les **plaques senils** normalment estan associades amb una gran quantitat de gliosis (micròglia i astròcits) que confereixen al seu entorn un increment de formació i/o reclutament de mediadors proinflamatoris, que a la vegada promouen la mort del teixit adjacent i l'acumulació de substàncies prooxidants, i es forma un cercle potenciador de la neurodegeneració al voltant de la placa senil. Aquests punts es desenvolupen en els apartats següents.

2.2.2. Hiperfosforilació de la proteïna tau i cabdells neurofibril·lars

La proteïna tau s'expressa en gran part a les neurones i es localitza de manera predominant als axons com un component essencial del citoesquelet. La seva funció principal és estabilitzar els microtúbuls axonals a les neurones, participant en la regulació del transport axonal intracel·lular d'òrgànuls i vesícules que contenen proteïnes i neurotransmissors.(29,30) La seva distribució a les neurones i el seu paper sobre la funció sinàptica està regulat per la modificació posttraduccional, incloses la fosforilació i l'escissió proteolítica.(31,32)(32) A més, pot patir altres tipus de modificacions posttraduccional com la fosforilació, l'acetilació i la glicosilació, i regular la seva funció fisiològica i/o patològica.(33,34) Són especialment importants els canvis en el seu estat de fosforilació que permeten remodelar el citoesquelet, per la qual cosa el mecanisme regulador de la fosforilació de la tau és fonamental per promoure la plasticitat sinàptica.(35)

El procés de fosforilació està regulat per diverses cinases i fosfatases. Les tau cinases es poden dividir en dues categories: les Ser/Thr cinases, com la cinasa dependent de ciclina 5 (**Cdk5**), la cinasa sintasa de glucogen 3 β (**GSK3 β**), la proteïna-cinasa activada per mitògens (**MAPK**), la calci-calmodulina cinasa II (**CaMKII**), la proteïna-cinasa A i la C (**PKA i PKC**, respectivament); i les tirosina-cinases, que inclouen Fyn, Src, Syc i c-Abl.(36) La hiperfosforilació de tau pot ser el resultat d'una activitat o expressió desequilibrada de les cinases i

les fosfatases.(37) De fet, s'ha observat un augment de l'expressió de GSK3 β i de l'activitat de Cdk5 en regions cerebrals específiques de pacients amb MA.(38)

La fosforilació de tau pot modular-ne la funció fisiològica i patològica, i afectar la unió als microtúbuls, la seva distribució dins les espines dendrítiques, per la qual cosa és important per mantenir la funcionalitat sinàptica.(32) D'altra banda, la hiperfosforilació acaba promovent la dissociació de la tau dels microtúbuls, i n'augmenta l'agregació i la formació dels cabdells neurofibril·lars a l'interior de la neurona (figura 1). A més, la fosforilació anormal, en desestabilitzar els microtúbuls, col·lapsa el citoesquelet i altera el transport axonal i la funcionalitat sinàptica.(29)

La hiperfosforilació té lloc durant les fases inicials de la MA, i s'ha correlacionat amb el deteriorament cognitiu. Per aquest motiu se l'ha proposat com un biomarcador de diagnòstic de la MA.(32)

En conjunt, els canvis extracel·lulars i intracel·lulars descrits, tant d'amiloide com de la tau, deriven en el dèficit sinàptic progressiu, l'exacerbació de la resposta neuroinflamatòria i oxidativa, que finalment condueix a la mort neuronal.(39)

La interrelació entre amiloide i tau en l'etiopatogènia de la MA és encara motiu d'estudi, així com quin dels dos fenòmens és el punt d'ignició de la malaltia, i per això les dues hipòtesis es mantenen vigents avui en dia. Estudis recents del Barcelona β eta Brain Research Center han demostrat que l'acumulació d'A β pot provocar dany cerebral en fases preclíniques de la MA, fins i tot en absència de tau patològica.(27) Per aquesta raó, s'han desenvolupat anticossos monoclonals capaços de reduir l'acumulació d'A β intracel·lular i extracel·lular. Tot i que els resultats són prometedors, encara queda un llarg camí per recórrer abans no hi hagi una estratègia prou robusta per apostar per aquesta via de tractament.(28)

3. Mecanismes bioquímics i cel·lulars de la MA

Un cop definits els canvis macroscòpics i histopatològics, és impor-

tant aprofundir en els mecanismes cel·lulars i bioquímics subjacents a la neurodegeneració que porta al declivi cognitiu i la demència. S'han descrit diversos mecanismes relacionats amb la pèrdua de la funció neuronal i la posterior degeneració característica de la MA, i tot seguit en destacarem els més estudiats.

3.1. Excitotoxicitat

L'excitotoxicitat es defineix com un procés tòxic caracteritzat per l'estimulació continuada i sostinguda dels receptors d'aminoàcids excitadors, dels quals els receptors NMDA (N-metil-D-aspartat) en són els principals causants. L'activació d'aquests receptors desencadena una sèrie de fenòmens tòxics que s'han caracteritzat en diferents models experimentals, com ara la sobreactivació de certes vies de senyalització nocives per a la supervivència cel·lular, la disrupció de l'homeòstasi dels nivells de Ca^{2+} , i la producció d'espècies d'oxigen reactiu (ROS, per les sigles en anglès) que desencadenaran l'aparició de l'estrès oxidatiu i, finalment, la mort cel·lular.(40,41)

A part dels efectes aguts, diferents estudis coincideixen a afirmar que l'excitotoxicitat induïda per glutamat participa en els processos de neurodegeneració d'evolució lenta subjacent a la MA. En l'àmbit clínic, les alteracions moleculars mencionades es correlacionen amb el deteriorament progressiu de la cognició i la memòria, i amb l'anatomia patològica neuronal característica dels malalts amb MA.(42,43) Per tant, donada la importància dels receptors NMDA per a la supervivència neuronal, el seu grau d'activació o senyalització s'ha de mantenir en uns nivells suficients però no excessius per promoure la supervivència neuronal i evitar l'inici de processos de neurodegeneració.(44)

Els principals factors que afecten la senyalització modulada pels receptors NMDA durant la MA inclouen la disponibilitat de glutamat i la modulació de la funció dels receptors NMDA. La recaptació de glutamat i el seu sistema de reciclatge són factors clau que determinen la disponibilitat de glutamat per als processos de senyalització cel·lular. Durant la MA, aquest sistema es veu alterat, i tenen lloc una disminució de la capacitat de transport de glutamat i una disminució selectiva del transportador vesicular del glutamat. De fet, diversos

estudis assenyalen que la presència de pèptids d'A β en cultius cel·lulars neuronals provoca un augment de la disponibilitat de glutamat, a causa de l'alteració del sistema d'alliberació i recaptació del neurotransmissor.(45,46) La integritat de la maquinària encarregada de l'alliberació del neurotransmissor, com la sinaptofisina, la syntaxina o la sinaptotagmina, també es redueix en presència del pèptid A β , (47) i porta a una alliberació ineficient de neurotransmissors i una alteració de les sinapsis. D'altra banda, durant la MA la funcionalitat dels receptors NMDA es pot veure alterada per l'acció del pèptid A β , i augmentar els senyals sinàptics regulats pels receptors NMDA; interactuar directament o indirectament amb els receptors NMDA a través de proteïnes sinàptiques com la proteïna PSD95; comprometre'n la localització a la superfície cel·lular; afectar directament els coagonistes, per exemple, induint la sobreexpressió de D-glicina i promovent, així, l'activació del receptor,(43) i, finalment, alterar l'homeòstasi del Ca²⁺ intracel·lular, i induir estrès oxidatiu i la síntesi de proteïnes proapoptòtiques. Aquestes alteracions de la funcionalitat del receptor modifiquen els processos d'apoptosi i autofàgia, i porten a la lesió neuronal i la mort cel·lular.(42)

3.2. Desregulació dels nivells de Ca²⁺ intracel·lular

Donada la necessitat de mantenir una homeòstasi dels nivells de Ca²⁺ intracel·lulars per al bon funcionament neuronal, quan se'n produeix la desregulació es poden desencadenar processos necròtics i apoptòtics, que són dèficits autofàgics que promouen la neurodegeneració. (48) Com hem mencionat, la hipòtesi del pèptid A β i la hipòtesi de la proteïna tau es consideren les causes principals de la malaltia, però és cert que la desregulació dels nivells de Ca²⁺ apareix molt abans que la deposició de les plaques i els cabdells.

L'alteració de l'homeòstasi del Ca²⁺ intracel·lular pot ser deguda a la sobreactivació dels receptors NMDA. Aquesta excitotoxicitat porta a l'activació de la calcineurina (CaN) a través de la calmodulina (CaM). Aquesta activació inhibeix fosfatases, la qual cosa afavoreix la hiperfosforilació de tau,(49) però també compromet la supervivència i el creixement cel·lular per canvis en la fosforilació de proteïnes clau en la patogènesi de la MA.(50,51) Per exemple, la fosforilació de l'element de resposta al monofosfat d'adenosina cíclic, o AMPc (CREB),

a la posició Ser133 promou la seva translocació al nucli, i afavoreix la transcripció de gens encarregats del manteniment i la formació sinàptica. El factor nuclear de cèl·lules T activades (NFAT) es troba de manera normal en zones citoplasmàtiques en la seva forma fosforilada, però quan es desfosforila mitjançant l'acció de la CaN, s'indueix la seva translocació al nucli, on, finalment, promou la transcripció de gens involucrats en la producció de citocines i factors proinflamatoris. (52) La proteïna-cinasa GSK3- β contribueix a la regulació transcripcional d'NFAT, per la qual cosa la seva desfosforilació per part de la CaN altera aquesta interacció i afavoreix l'aparició de processos inflamatoris. (53) Finalment, la desfosforilació de la proteïna de mort associada a Bcl-2 (BAD) promou la translocació d'aquesta proteïna a la mitocòndria, on forma dímers proapoptòtics amb la proteïna Bcl, i això desencadena l'alliberació del citocrom c, que inicia la mort cel·lular programada. (54,55)

D'altra banda, el deteriorament del mecanisme d'eliminació de les proteïnes mal plegades, o proteòstasi, que condueix a l'acumulació de plaques d'A β i de cabdells neurofibril·lars, també forma part de les conseqüències de l'alteració dels nivells de Ca²⁺ neuronals. (56) Els mecanismes responsables d'aquestes alteracions a les neurones no es coneixen del tot, però s'ha suggerit que probablement hi estan implicades proteïnes encarregades del control dels nivells de Ca²⁺, principalment localitzades en orgànuls i compartiments cel·lulars com el reticle endoplasmàtic, lisosomes i mitocòndries. (57,58)

3.3. Estrès oxidatiu i disfunció mitocondrial

L'estrès oxidatiu i la disfunció metabòlica mitocondrial s'han relacionat amb la mort neuronal. La mitocòndria té un paper fonamental en les funcions cel·lulars que influeixen en l'excitabilitat neuronal, entre elles, la producció de trifosfat d'adenosina (ATP), l'oxidació d'àcids grassos, la biosíntesi de neurotransmissors i la regulació de l'homeòstasi del Ca²⁺. (59) No obstant això, és el principal lloc de producció de ROS. (60) Durant la MA s'han observat alteracions en la morfologia, el nombre i el transport de mitocòndries, una activitat més baixa de la citocrom-oxidasa, deficiències en les proteïnes metabòliques, canvis en el potencial de la membrana mitocondrial i un augment de l'estrès oxidatiu. (61)

Les proteïnes, els lípids, els àcids nucleics i els carbohidrats són generalment sensibles a l'oxidació, i n'afecten directament la funció. (62) Les ROS es generen de manera natural a les cèl·lules dels organismes vius i són fonamentals per mantenir l'homeòstasi cel·lular. Participen en múltiples processos, com ara la resposta immunitària, la inflamació, la plasticitat sinàptica, la memòria i l'aprenentatge.(60) Ara bé, la seva producció en excés pot ser nociva, i produir modificacions oxidatives de components cel·lulars, en especial de les estructures mitocondrials.(63) Tanmateix, hi ha mecanismes antioxidants que contraresten els efectes de les molècules oxidants, com la superòxid-dismutasa (SOD), la catalasa (CAT), la glutatió-peroxidasa (GPx) i la glutatió-reductasa (GR). La SOD és un dels principals mecanismes protectors contra l'estrès oxidatiu, i és responsable de la conversió d' $O^{\cdot-}$ a H_2O_2 i O_2 . Seguidament, el peròxid d'hidrogen generat es converteix en aigua i O_2 gràcies a la CAT. D'altra banda, hem de considerar compostos i molècules com el glutatió, les tioredoxines, les vitamines A, E i C, i el seleni.(64) Durant la MA, els receptors NMDA, en ser responsables de l'entrada massiva de Ca^{2+} , també estimulen la generació de ROS i, per tant, participen en la desregulació de les espècies oxidants i antioxidants, cosa que ocasiona danys tant a les mitocondries com a les cèl·lules.(65,66)

3.4. Mort neuronal i pèrdua sinàptica

Abans de la manifestació clínica de la MA es produeix una disminució de la densitat de població de les neurones, sobretot de l'hipocamp i l'escorça cerebrals, que en etapes més avançades de la malaltia es correlaciona amb el grau de manifestació clínica.(67) S'ha demostrat que les proteïnes implicades en el trànsit de vesícules sinàptiques i el reciclatge de neurotransmissors, a més d'elements estructurals de les sinapsis, queden afectades durant la MA.(65,66) Concretament, les espines dendrítiques es desestabilitzen per la deposició extracel·lular del pèptid $A\beta$, l'entrada massiva de Ca^{2+} a les neurones, i l'activació microglial, que acaben desencadenant la pèrdua sinàptica.(68)

La mort cel·lular induïda per l'excitotoxicitat s'associa a la mort apoptòtica característica del cervell dels mamífers.(69–73) Aquesta pèrdua neuronal massiva característica de la MA es troba principal-

ment lligada a l'activació patològica dels receptors NMDA, i es correlaciona de manera molt robusta amb l'aparició de la demència.(74) L'equilibri entre els efectes proapoptòtics i els antiapoptòtics s'encarrega de mantenir la integritat mitocondrial i, per tant, d'evitar la mort per apoptosi. Els mediadors clàssics d'aquests processos són proteïnes com la p21, la p38, la MAPK, la cinasa c-Jun-NH2-terminal, la p53, les caspases 2, 3, 8 i 9, la proteïna X associada a Bcl-2 (BAX) i la cèl·lula-B / limfoma 2 (BCL-2).(75) A més, la mort neuronal pot ser alhora potenciada per l'estrès oxidatiu, que com hem indicat abans és present en el desenvolupament de la MA, per la desregulació dels receptors NMDA.(76)

3.5. Alteracions en el procés autofàgic

L'autofàgia és un procés d'eliminació de proteïnes de rebuig, agregacions de proteïnes, orgànuls malmesos i patògens invasors, i per això es considera l'encarregada del manteniment de l'homeòstasi cel·lular. L'autofàgia és una part necessària del desenvolupament i de l'envel·liment, i té un paper clau en el procés neurodegeneratiu. Atès que les sinapsis són regions amb un recanvi proteic ràpid i amb una alta demanda energètica, la síntesi i degradació coordinada de proteïnes és necessària per dur a terme les modificacions morfològiques i funcionals durant els processos de plasticitat sinàptica.(77)

Les primeres evidències que vinculen alteracions autofàgiques i la MA van descriure l'acumulació de grans quantitats de vesícules subcel·lulars (anomenades *vacúols autofàgics*) i acumulacions de la proteïna tau agregada a les neurites abans de l'aparició de les plaques d'A β .(78) L'acumulació de vacúols autofàgics es va relacionar amb un defecte en el procés proteolític dels autofagolisosomes, que com a conseqüència comportava l'acumulació de l'A β i la proteïna tau pròpia de la MA.(58,71) Aquesta acumulació pot reflectir una inducció de l'autofàgia, un deteriorament dels passos posteriors de degradació lisosomal, o una taxa més baixa d'iniciació de l'autofàgia combinada amb una fusió i digestió insuficient dels lisosomes.(56)

Durant el procés d'iniciació de l'autofàgia té un paper essencial la proteïna beclina-1, que es troba disminuïda en pacients amb MA.(79)

S'ha suggerit que la disminució dels nivells d'aquesta proteïna es deu a l'activitat de la proteïna caspasa-3.(80) La beclina-1 i la proteïna p62(81) són proteïnes encarregades de la iniciació del procés autofàgic i de la formació dels vacúols autofàgics, que són transportats de manera retrògrada dels axons fins al soma. Aquests dos passos de l'autofàgia, tant la iniciació com el transport retrògrad, són processos alterats durant la MA. La proteïna tau és una de les responsables del transport defectuós o anòmal dels vacúols autofàgics i, per tant, de l'acumulació de lisosomes defectuosos.(82) Així mateix, diferents estudis han assenyalat que defectes dels lisosomes autofàgics poden comportar la formació dels oligòmers de tau i la seva agregació, mentre que un funcionament correcte de l'autofàgia o el tractament dirigit cap al seu bon funcionament evitarien la formació de les agregacions de la proteïna tau.(83,84)

3.6. Neuroinflamació

La neuroinflamació es defineix com una resposta inflamatòria dins del sistema nerviós central (SNC) que pot ser causada per diverses agressions patològiques, com ara infeccions, traumatismes, isquèmia i toxines.(85) En el context de la MA, la presència de neuroinflamació amb l'acumulació de proteïnes amiloides, de cabdells neurofibril·lars (NFT), la desregulació de l'activació microglial i la secreció de citocines proinflamatòries, així com l'alteració d'altres processos biològics associats a la MA, desencadenen una resposta inflamatòria crònica i condueixen a la disfunció sinàptica, la mort neuronal i la inhibició de la neurogènesi. (86–88) Això contribueix a la progressió de danys neuronals i sinàptics que, finalment, desemboquen en la neurodegeneració(89) (figura 2).

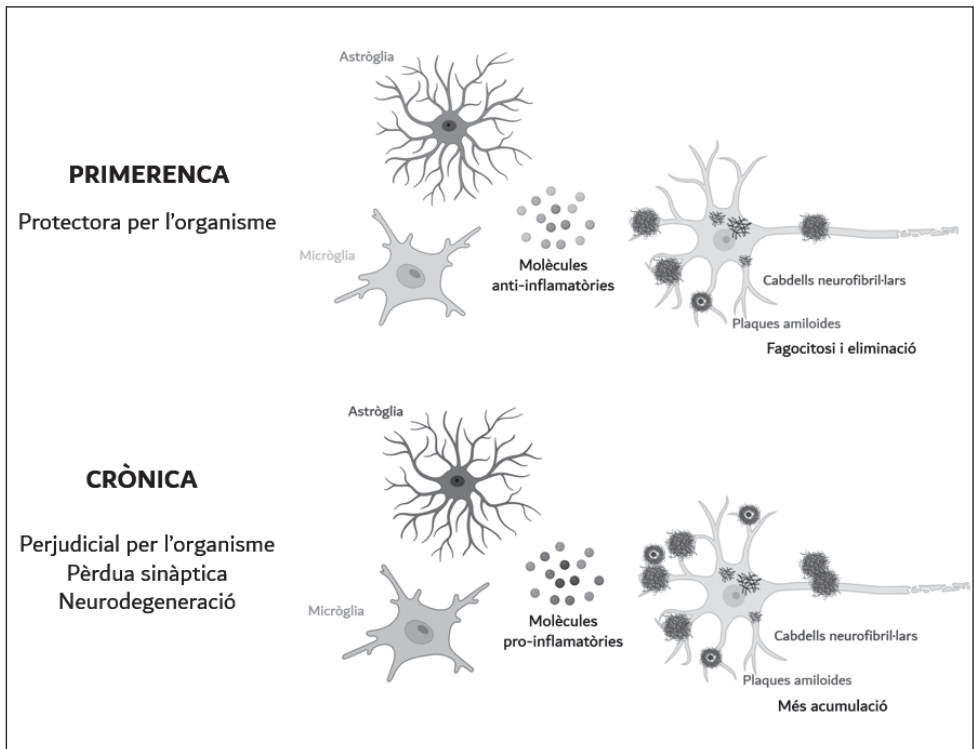


Figura 2. Processos de neuroinflamació i conseqüències en situacions fisiològiques o patològiques.

Diversos factors genètics i ambientals poden influir en la susceptibilitat a la neuroinflamació en la MA. Per exemple, les variants del gen APOE, especialment APOE4, estan associades amb un risc augmentat de desenvolupar la MA i una resposta inflamatòria més intensa. Altres factors de risc inclouen l'envelliment, les lesions cerebrals traumàtiques i les infeccions cròniques.

En concret, el procés neuroinflamatori es caracteritza per la producció de citocines proinflamatòries, com les interleucines 1β (IL- 1β), IL-6 i IL-18, el factor de necrosi tumoral α (TNF- α), quimiocines com CC1L, CCL5 i CXCL1, prostaglandines, òxid nítric (NO), i ROS per part de les cèl·lules immunitàries, que, al cervell, són principalment la micròglia i els astròcits.(85,90)

Per exemple, la IL-1 β afavoreix la pèrdua sinàptica en augmentar la producció de prostaglandina E2, que condueix a l'alliberació presinàptica de glutamat i a l'activació dels receptors NMDA(91). A més, el sistema del complement pot activar-se, i augmentar la funció fagocítica de la micròglia, fet que podria alterar la funció normal de les sinapsis.(92) D'altra banda, les citocines antiinflamatòries, com les interleucines IL-1, IL-4, IL-10 i IL-11, coexisteixen amb les molècules proinflamatòries durant els processos inflamatoris i formen part d'un mecanisme per evitar la inflamació excessiva.(93)

3.6.1. Micròglia, astròglia i MA

La micròglia són cèl·lules immunitàries de llinatge mieloide que es troben al SNC i tenen un paper crucial en la resposta inflamatòria. Hi ha una gran semblança entre la morfologia i els marcadors de la superfície cel·lular de la micròglia activada i els fagòcits mononuclears. (94) L'activitat microglial és present al SNC durant el desenvolupament, la maduració i la senescència, i forma part de la regulació de l'apoptosi neuronal, el manteniment de la plasticitat sinàptica i la resposta immunitària.(95) S'ha observat que la micròglia ramificada és capaç de detectar danys en el SNC, i activar una resposta microglial al lloc lesionat Salter & Stevens, 2017. No obstant això, en processos d'envelliment la micròglia presenta deficiències funcionals i és propensa a mantenir-se en un estat d'activació sostinguda, que podria contribuir a la patogènesi de malalties neurodegeneratives.(97)

En la MA, la micròglia s'activa en resposta a l'acumulació de plaques d'A β i els NFT. Concretament, els receptors de tipus Toll (TLR), especialment el TLR4, presents en la superfície de les cèl·lules microglials, són activats per les plaques d'A β . Aquesta activació desencadena cascades de senyalització a través de MyD88 i NF- κ B, que condueixen a la producció de citocines proinflamatòries com la IL-1 β , el TNF- α i la IL-6. Les citocines proinflamatòries produïdes per la micròglia activada de manera crònica poden danyar les neurones i les connexions sinàptiques, exacerbant la pèrdua neuronal. A més, la micròglia activada pot alliberar ROS i altres mediadors tòxics que augmenten el dany neuronal.

S'han proposat dos fenotips propis de l'activació microglial, el feno-

tip M1 o fenotip proinflamatori, i el fenotip M2 o fenotip antiinflamatori. L'activació de la micròglia amb el fenotip M1 es considera un mecanisme agressiu que condueix a la citotoxicitat i a la inflamació immediata, mitjançant la qual s'alliberen citocines i quimiocines proinflamatòries, mencionades anteriorment, com el TNF- α , la IL-6 o la IL-1 β .

A més, un tret característic de la micròglia amb el fenotip M1 és la seva habilitat per produir ROS i espècies reactives de nitrogen.(98) Un dels enzims clau associats a aquest procés és l'òxid nítric-sintasa induïble (**iNOS**), que utilitza l'arginina per a la producció d'òxid nítric.(99)

No obstant això, encara que sembla senzill identificar les cèl·lules M1 basant-se en aquestes característiques, la seva classificació *in vivo* és més difícil atesa la naturalesa plàstica de la micròglia. El fenotip M2 de la micròglia es distingeix per l'expressió de mediadors o receptors amb la capacitat de regular a la baixa, reparar o protegir el teixit cerebral dels processos inflamatoris.(100) Un dels marcadors més ben caracteritzats és l'enzim arginasa 1 (Arg1), que s'encarrega de convertir l'arginina en poliamines, prolines i ornitines, que contribueixen a la regeneració de les ferides.(101) Curiosament, en utilitzar l'arginina, que és el mateix substrat que empra l'iNOS, l'Arg1 hi competeix per contrarestar-ne els efectes i regular a la baixa la producció d'òxid nítric.(102) Un altre marcador utilitzat per identificar les cèl·lules M2 és l'Ym1, una lectina d'unió a l'heparina que s'encarrega de prevenir la degradació dels components de la matriu extracel·lular.(103)

Estudis transcriptòmics en models de ratolí de la MA han demostrat que la progressió de la malaltia és paral·lela a una transició gradual de la micròglia d'un estat homeostàtic a un estat cronificat d'activació vinculat a la malaltia. Aquesta transició s'associa a la regulació a la baixa de gens homeostàtics i a la regulació a l'alça de gens associats a la MA com l'APOE i el gen TREM2.(104) **TREM2** es troba exclusivament a la micròglia, predominantment a l'hipocamp.(105) Entre les seves funcions es troba el control de la proliferació de la micròglia, la inducció de la fagocitosi i la secreció de citocines, a més de regular el metabolisme i la supervivència microglial. Per tant, els canvis funcionals de TREM2 tenen un impacte tant en els efectes beneficiosos

com perjudicials de la micròglia. Està descrit que TREM2, en associació amb la seva proteïna adaptadora DAP12, augmenta la capacitat fagocítica de la micròglia, i promou l'eliminació d'A β . De fet, hi ha mutacions en TREM2 vinculades a un augment del risc de MA, la qual cosa en subratlla el paper protector en la malaltia.

S'ha descrit que la regulació a l'alça de TREM2 durant la MA forma part de mecanismes compensatoris per part de la micròglia com a resposta a l'acumulació d'A β i a l'augment de la demanda fagocítica.(106) i per aquest motiu s'ha proposat que la seva sobreexpressió en etapes primerenques de la malaltia és positiva, ja que s'activen mecanismes de degradació i eliminació dels agregats proteics que troben les plaques senils, però quan es troba en un estat avançat, l'efecte de TREM2 és insuficient.(107)

Altres vies proinflamàtores lligades a la micròglia són CD33 i el receptor de quimiocines CX3CR1. L'activació de CD33 inhibeix l'activitat fagocítica i, per tant, redueix la seva capacitat per eliminar les plaques d'A β , mentre que la interacció entre CX3CR1 i la fractalquina s'associa amb una activació microglial patològica i neuroinflamació.(108)

Finalment, la via de senyalització **PI3K/AKT** està implicada en la supervivència cel·lular i les respostes antiinflamàtores, també a la micròglia, en promou la supervivència i redueix la producció de citocines proinflamàtores. La desregulació de la via PI3K/AKT s'ha observat en la MA, i contribueix a un augment de la inflamació i un increment de la disfunció microglial.(109)

Els **astròcits** són cèl·lules glials especialitzades del SNC.(90) Algunes de les seves funcions són la regulació del flux sanguini cerebral, el manteniment de l'homeòstasi dels fluids i els neurotransmissors, la inducció de la formació de sinapsis, i el seu subministrament metabòlic i neurotròfic.(110) Aquestes cèl·lules també formen canals perivasculars únicament al SNC, coneguts com a sistema glimfàtic, que s'encarreguen d'eliminar productes potencialment tòxics, com l'acumulació del pèptid A β i els cúmuls de proteïna tau hiperfosforilada.(111,112) A més, responen a agressions patològiques mitjançant la gliosi reactiva, un mecanisme implicat en el procés neuroinflamatori.

(113) Els astròcits reactius són astròcits activats que presenten processos hipertròfics i una regulació a l'alça de la proteïna àcida fibril·lar glial (**GFAP**). S'ha proposat també l'existència de dos fenotips propis dels astròcits, el fenotip A1 i l'A2. El fenotip A1, a través de la via del potenciador del factor nuclear κ de cadena lleugera de les cèl·lules B activades (NF- κ B), promouria la secreció de factors proinflamatoris, mentre que el fenotip A2 promouria la neuroprotecció mitjançant la secreció de factors neurotròfics.(114)

Durant les fases inicials de la MA, els astròcits intenten recuperar l'homeòstasi als teixits cerebrals danyats. De fet, dins d'astròcits localitzats al voltant de plaques d'A β s'han observat grànuls que contenen el pèptid A β , cosa que suggereix un intent per part dels astròcits d'eliminar els dipòsits d'amiloide durant el procés de la MA.(115) Tot i el paper beneficiós que tenen els astròcits intentant eliminar les plaques d'amiloide, també s'han descrit grans quantitats d'astròcits «tòxics» amb fenotip A1 al teixit cerebral *post mortem* de pacients amb MA, i això implicaria un paper perjudicial per part d'aquestes cèl·lules.(116,117) Per exemple, aquests astròcits reactius són capaços d'alliberar un excés de glutamat i promoure, així, un entorn excitotòxic,(118) i fins i tot s'ha proposat que podrien afavorir la formació de les primeres plaques d'A β .(117) Cal destacar que els astròcits treballen de manera conjunta amb la micròglia i intervenen de manera rellevant en alguns mecanismes tòxics durant estadis avançats de la malaltia (figura 3).

A escala **cognitiva**, la influència de la neuroinflamació durant la fase simptomàtica de la MA s'ha observat en estudis d'imatge clínics que demostren una correlació negativa entre l'activació microglial i la integritat estructural o l'activitat funcional del cervell de pacients amb MA (avaluades pel volum de l'hipocamp i el metabolisme de la glucosa).(119) Des d'una perspectiva clínica, hi ha una relació inversa entre el rendiment cognitiu i l'activació microglial, però no amb la càrrega d'amiloide cerebral en individus amb MA.(120,121)

De manera global, podem dir que la inflamació regulada tant pels astròcits com per la micròglia exerceix funcions tant beneficioses com perjudicials (figura 2). La resposta dels astròcits i la micròglia a les agressions del SNC està regulada de manera dependent de l'alliberació de

mediadors inflamatoris específics que dicten el seu fenotip funcional. Per exemple, mentre que l'activació glial prevé la progressió de la MA facilitant l'eliminació de les acumulacions d'A β al cervell,(122,123) una sobreactivació glial sostinguda augmenta la progressió de les patologies relacionades amb la MA(124–126) (figura 3).

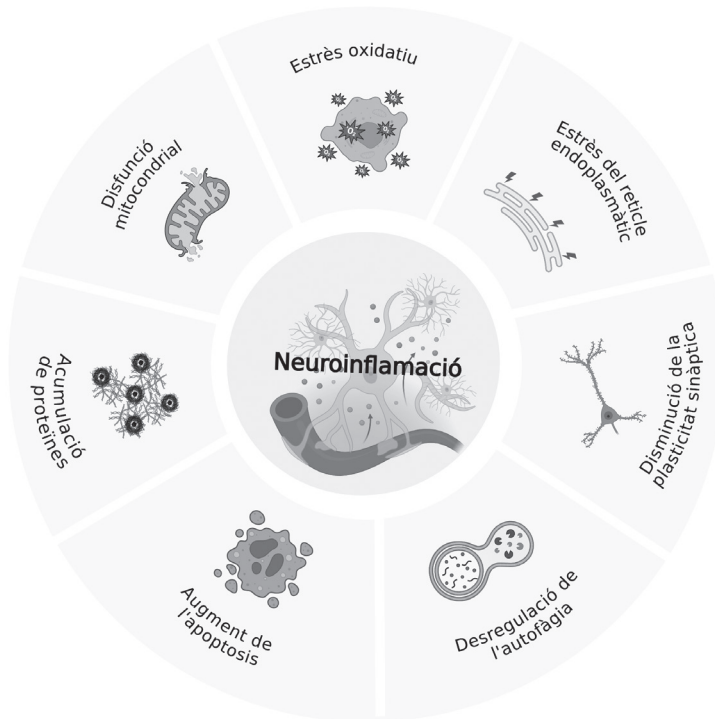


Figura 3. La neuroinflamació com a causa primerenca de la MA.

Així doncs, comprendre els mecanismes subjacents a aquesta resposta inflamatòria i desenvolupar estratègies terapèutiques per modular-la és essencial per avançar en el tractament de la MA.

4. Farmacoteràpia de la MA

Actualment, la MA és una necessitat mèdica no coberta, ja que només hi ha dos grups farmacològics aprovats a Europa per l'Agència Europea de Medicaments (EMA), i tres aprovats als Estats Units per l'Administració d'Aliments i Fàrmacs (FDA), a més de la immuno-

teràpia amb anticossos monoclonals. Concretament, podem mencionar els inhibidors de l'acetilcolinesterasa, un antagonista del receptor NMDA, i finalment els controvertits anticossos monoclonals dirigits al pèptid A β , o als seus oligòmers, lecanemab i donemab.

D'altra banda, cal assenyalar que hi ha diversos factors de risc de la MA modificables, com ara els hàbits cardiovasculars o l'estil de vida, que poden ajudar a prevenir la malaltia sense la necessitat d'una intervenció farmacològica. De fet, alguns estudis afirmen que l'activitat física pot millorar la salut del cervell i reduir la possibilitat d'aparició de la MA, tot promovent mecanismes com la plasticitat sinàptica, la neurogènesi i reduint la neuroinflamació. A més, la dieta mediterrània, l'activitat intel·lectual i els nivells alts d'educació (reserva cognitiva) poden reduir la progressió de la malaltia.(127,128)

Tenint en compte les possibles causes considerades anteriorment, els inhibidors de l'acetilcolinesterasa estan indicats per fer front a la desregulació colinèrgica (com el donepezil, la rivastigmina o la galantamina); la memantina (antagonista del receptor NMDA) per abordar la desregulació glutamatèrgica; i els anticossos monoclonals anti-amiloide, com l'aducanumab, el lecanemab o el donemab, que s'han dissenyat per eliminar els oligòmers i les plaques d'A β (figura 4).

4.1. Inhibidors d'acetilcolinesterases

Durant la MA es redueixen els nivells de cèl·lules productores d'acetilcolina, la qual cosa causa una reducció de la transmissió colinèrgica al cervell. Els tres inhibidors d'acetilcolinesterasa comercialitzats actuen bloquejant les acetilcolinesterases i les butirilcolinesterases, i això provoca l'augment dels nivells d'acetilcolina. Aquesta proposta terapèutica és capaç d'augmentar la funció cognitiva i la funció neuronal a pacients diagnosticats amb MA.(129)

El donepezil és un derivat de la indanonebenzilpiperidina i es considera el principal fàrmac per a la MA. Aquest compost s'uneix a l'acetilcolinesterasa de manera reversible i inhibeix la hidròlisi de l'acetilcolina a les sinapsis. S'utilitza per tractar símptomes com el deteriorament cognitiu i les alteracions del comportament, però no és capaç de modificar la progressió de la malaltia.(130) La rivastigmina

és un inhibidor pseudoreversible. Aquest fàrmac s'empra en estadis lleus i moderats de la MA. A més, és capaç de millorar funcions cognitives i activitats de la vida quotidiana, però la seva administració oral s'associa a efectes adversos greus, que en molts casos són els causants de l'aturada del tractament.(131,132) La rivastigmina es considera un fàrmac de primera línia per a tots els casos lleus i moderats de la MA. El tractament de la MA amb aquest compost millora els símptomes conductuals, les activitats de la vida diària i la funció cognitiva d'una manera eficient i tolerable.

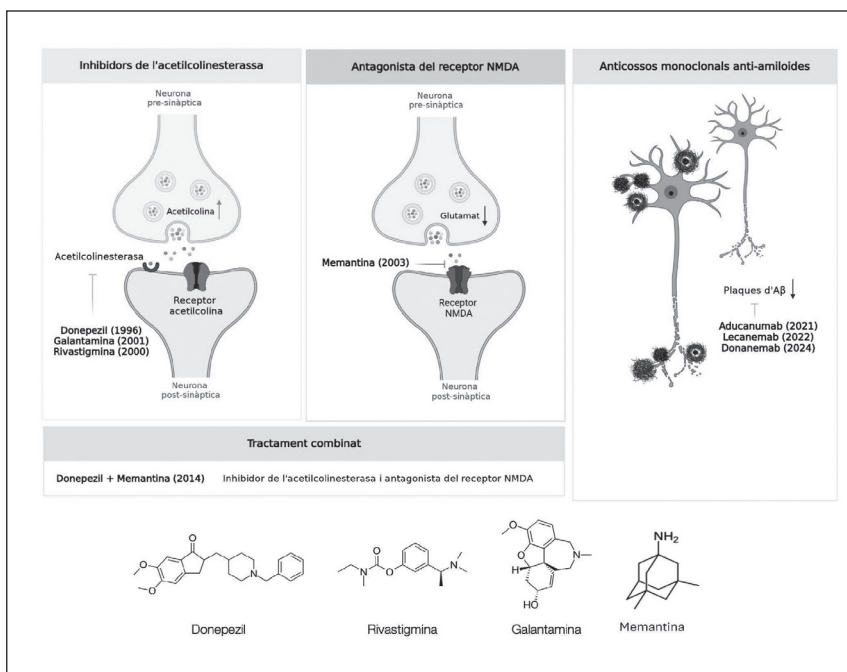


Figura 4. Estratègies terapèutiques aprovades per a la MA. Estructura química dels inhibidors de l'acetilcolinesterasa i de la memantina.

4.2. Antagonistes dels receptors NMDA

Molts dels trastorns neuropsiquiàtrics i neurodegeneratius estan relacionats amb defectes sinàptics i la disfunció dels receptors NMDA, ja sigui per una alteració de la seva expressió, el trànsit d'ions a través

del canal, la seva localització o l'activitat de les seves subunitats, la qual cosa pot contribuir a l'aparició o la progressió de trastorns neurològics. No obstant això, fins a la dècada dels anys 2000 els assajos clínics amb antagonistes dels receptors NMDA van fracassar pels efectes secundaris derivats de l'alta afinitat d'unió amb els receptors, les accions diferencials sobre les neurones de diverses regions del cervell, i la interacció amb els receptors d'altres neurotransmissors que acabaven comportant al·lucinacions, agitació, l'augment de la pressió arterial i anestèsia. Així, els antagonistes competitius del receptor s'uneixen al mateix lloc d'unió del glutamat, però no es poden usar a causa dels seus efectes secundaris greus. Entre els antagonistes no competitius trobem els antagonistes de baixa afinitat o afinitat moderada, com la memantina, el dextrometorfan i l'amantadina, i els antagonistes d'alta afinitat, com la dizocilpina o MK-801, la fenciclidina i la ketamina.(133,134) La memantina es va sintetitzar per primer cop l'any 1960 i fins al 1980 no es va descobrir la seva funció antagonista del receptor NMDA. La comercialització de la memantina per al tractament de la MA va tenir lloc l'any 2002. La memantina (1-amino-3,5-dimetiladamantà) (figura 4), és capaç de bloquejar el canal de manera dependent del voltatge, per tant, només ho fa quan aquest s'activa patològicament sota una concentració excessiva i constant de glutamat, com és el cas de la MA,(135,136) i ja s'havia utilitzat clínicament com a agent antiviral i antiparkinsonià. A més a més, a causa de la seva baixa afinitat es desplaça de manera ràpida, i així impedeix el bloqueig prolongat del receptor, cosa que evita efectes secundaris greus característics d'altres antagonistes dels receptors NMDA.(137) Avui dia, continua sent l'únic antagonista del receptor NMDA disponible al mercat.

Durant els processos d'aprenentatge i memòria (alliberació transitòria elevada de glutamat), la memantina, en ser una antagonista no competitiu, abandona el receptor NMDA durant un breu període de temps, i permet que el glutamat l'activi i es produeixi un senyal que pot ser reconegut i processat. Així, la memantina bloqueja la neurotoxicitat del glutamat sense interferir en les seves accions fisiològiques. A més, es va descriure que la memantina presenta propietats antioxidants, una característica molt útil, ja que l'excitotoxicitat del Ca^{2+} està associada a l'estrès oxidatiu;(137) la memantina és capaç d'augmentar els nivells del factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF, de l'anglès

brain derived neurotrophic factor), una neurotrofina encarregada de millorar la transmissió sinàptica de l'hipocamp i d'induir l'expressió del seu receptor, el receptor de tropomiosina-cinasa B (TrkB, de l'anglès *tropomyosin receptor kinase B*). D'aquesta manera, la regulació per part de la memantina d'aquests dos factors involucrats en mecanismes de neuroprotecció ajuden a explicar els seus efectes sobre la cognició.(138) Un dels avantatges de la memantina respecte d'altres antagonistes del receptor NMDA és la seva acció preferencial sobre les subunitats GluN2B respecte de les altres subunitats, la inhibició preferent dels receptors NMDA que pateixen una dessensibilització dependent de Ca^{2+} després d'una exposició elevada al Ca^{2+} en l'àmbit intracel·lular,(139) i la capacitat d'inhibir de manera preferent els receptors NMDA extrasinàptics.(140,141) Aquestes accions selectives la situen com un tractament capaç d'evitar la senyalització tòxica induïda per aquestes subunitats.(142)

Hi ha estudis clínics que mostren que la memantina millora la cognició, els símptomes neuropsiquiàtrics i conductuals i l'evolució clínica en conjunt.(143) Aquest efecte és clínicament significatiu en els estadis moderats i greus de la MA.(144,145) El tractament combinat amb memantina i donepezil, també aprovat pels òrgans responsables, a pacients amb una MA de moderada a greu, millora significativament la cognició, les activitats quotidianes i el comportament.(146,147) Tanmateix, tot i els avantatges que aporta el tractament amb memantina per als pacients amb MA, ni aquest tractament ni la combinació de donepezil i memantina són capaços d'aturar la progressió de la malaltia ni de curar-la.

4.3. Anticossos monoclonals

Atesa la presència de la patologia amiloide a la MA, durant anys s'han cercat teràpies dirigides a disminuir l'acumulació de plaques senils i, així, poder modificar el curs de la MA. Entre les estratègies dutes a terme, destaca la immunoteràpia amb l'ús d'anticossos monoclonals dirigits als pèptids d'A β .(148)

L'any 2021, l'FDA va aprovar als Estats Units l'anticòs monoclonal aducanumab per al tractament de la MA,(149) tot i que se'n va qüestionar la comercialització perquè els assaigs clínics que es van fer no

van obtenir resultats clars d'eficàcia.(150) Actualment, l'aducanumab està subjecte a un nou estudi postcomercialització per demostrar-ne l'eficàcia clínica.(151) El lecanemab és un anticòs monoclonal aprovat el 2023 que està dirigit a les plaques d'A β . Ha demostrat eficàcia en la reducció dels dipòsits d'amiloide en fases inicials de la MA, però comporta riscos com anomalies d'imatge relacionades amb amiloide (ARIA) i reaccions relacionades amb la infusió.(152)

Les immunoteràpies emergents, com el donanemab (que l'EMA ha aprovat recentment) i el gantenerumab, també tenen com a objectiu eliminar les plaques d'A β i atenuar la patologia relacionada amb la tau, amb avaluacions en curs sobre els seus beneficis cognitius a llarg termini.(153) Algunes petites molècules innovadores, com F-SLOH, han mostrat potencial en estudis preclínic per la seva doble funció de detecció i atac dels agregats d'A β , alhora que milloren les vies d'autofàgia, la qual cosa ofereix potencial diagnòstic i terapèutic.(154) Com a sonda fluorescent dirigida a oligòmers d'A β , F-SLOH mostra un gran potencial terapèutic en el tractament de la MA. Estudis *in vivo* amb models de ratolí 5XFAD i 3XTg-AD han revelat que F-SLOH inhibeix l'agregació d'A β i redueix els nivells de plaques d'A β , oligòmers d'A β i agregats de tau. També millora l'autofàgia lisosomal per eliminar metabòlits d'APP i tau. A més, F-SLOH redueix la neuroinflamació, mitiga els dèficits sinàptics i millora la memòria i la funció cognitiva en aquests models.(155)

El solanezumab, un anticòs dissenyat per atacar una forma específica d'A β , va mostrar resultats prometedors en fase II, però els assaigs de fase III (EXPEDITION 1-3) no van demostrar millores significatives en la funció cognitiva.(156) L'azeliragon, una molècula petita que inhibeix el receptor RAGE, va mostrar millores cognitives en fase II, però l'assaig de fase III (STEADFAST) es va interrompre per manca d'eficàcia.(157)

4.4. Altres aproximacions terapèutiques i perspectives futures

Malgrat els beneficis que aquests fàrmacs i teràpies han mostrat en la millora de la funció cognitiva i la qualitat de vida dels pacients, el seu impacte terapèutic continua sent moderat. Cap dels tractaments no

aconsegueix aturar ni revertir la progressió de la malaltia, cosa que posa de manifest que aquesta aproximació farmacològica no està incidint en les causes primàries que contribueixen a l'aparició i la progressió de la MA, i subratlla la necessitat urgent de continuar la recerca per conèixer quins són els detonants patològics de la malaltia i incrementar les possibilitats de desenvolupar teràpies per prevenir aquesta malaltia tan devastadora, endarrerir-ne la progressió o tractar-la.

Segons ClinicalTrials.gov, entre el 2002 i el 2012 només es van investigar 244 fàrmacs per a la MA en assaigs clínics. D'aquests, únicament la memantina va tenir èxit i va ser aprovada per l'FDA, amb una taxa d'èxit del 0,4 %. Malgrat l'exploració de dianes prometedores, com els inhibidors de BACE1, els anticossos anti-A β i altres enfocaments (per exemple, receptors per a productes finals de glicació avançada [RAGE], PPAR, i 5-HT6), la majoria dels fàrmacs provats en assaigs clínics de fase III van fracassar. Tot i la necessitat mèdica urgent en la MA, el nombre de fàrmacs provats en assaigs clínics continua sent preocupantment baix. L'any 2025, hi havia 138 fàrmacs participant en 184 assaigs clínics per a la MA segons ClinicalTrials.gov.(158) El 30 % d'aquests fàrmacs es poden classificar com a teràpies dirigides a dianes relacionades amb la malaltia.

Dels fàrmacs esmentats, un 41 % són biològics (anticossos monoclonals, vacunes, oligonucleòtids antisentit) i un 59 % són de molècules petites (menys de 500 Da). Pel que fa a les molècules petites, un 11 % s'estudien per millorar els símptomes neuropsiquiàtrics. Segons la diana o el procés al qual estan dirigits, el 22 % dels fàrmacs en assaigs clínics del 2025 eren compostos que es dirigien a receptors per a neurotransmissors; un 18 % tenien com a diana la patofisiologia de l'A β ; 24 compostos (17 %) estaven relacionats amb neuroinflamació o processos immunes; 15 estaven dirigits a la tau i 9 (6 %) abordaven la plasticitat sinàptica o la neuroprotecció; 8 teràpies (6 %) es dirigien al metabolisme bioenergètic; 5 (4 %) es dirigeixen als factors de creixement i les hormones; 3 (2 %) abordaven la proteòstasi o les proteopaties, l'estrès oxidatiu i les dianes vasculars, respectivament; la resta abordaven l'eix intestí-cervell, neurogènesi i APOE i receptors a lípids i lipoproteïnes, i alteracions del ritme circadiari. A més, un 2 % (2 compostos) eren multidiana.(158)

Aquestes dades ens diuen que, avui en dia, la investigació en la MA està centrada en la cerca de teràpies modificadores de la malaltia, que són aquelles capaces d'alterar la progressió de la MA actuant sobre diversos mecanismes fisiopatològics de la malaltia, com ara l'acumulació de plaques d'A β i la hiperfosforilació de la proteïna tau.(159) Cal tenir en compte, però, tots els mecanismes alterats durant la MA, i que aquests se superposen entre ells. La naturalesa complexa de la fisiopatologia de la MA i la manca de biomarcadors són els principals obstacles per desenvolupar un nou fàrmac per tractar la MA. A més, l'alta taxa de fracàs de molts fàrmacs en fases clíniques avançades fa que el procés de descobriment *de novo* sigui molt car i amb una alta probabilitat de fracàs.

Aquest és un dels principals motius pels quals durant l'última dècada s'han dut a terme relativament pocs assaigs clínics sobre fàrmacs per a la MA, i tots amb resultats negatius o molt poc encoratjadors, malgrat que molts d'ells s'hagin centrat en els diferents mecanismes moleculars proposats de ser els causants de la MA, és a dir, la modulació del processament de la via de formació d'A β o de tau, la neuroinflamació o l'estrès oxidatiu. A continuació se'n presenten alguns.

4.4.1. Inhibidors de la BACE1

Com ja hem mencionat, la BACE1 és una proteasa d'àcid aspàrtic que conté una díada catalítica formada pels residus Asp32 i Asp228 situats al lloc actiu. En estat lliure, la BACE1 adopta una conformació de «solapa oberta» energèticament favorable, estabilitzada per enllaços d'hidrogen. La unió del substrat indueix una flexibilitat conformacional que condueix a una «conformació de solapa tancada». Aquests residus faciliten el clivatge proteolític de l'APP al lloc de clivatge de la β -secretasa, i donen lloc a l'alliberament de l'APP β soluble i a la generació de pèptids A β . Bloquejar la producció d'A β al lloc actiu d'enzims com la BACE1 redueix els nivells patològics d'A β 42 i pot alentir la neurodegeneració. Per tant, la inhibició del lloc actiu d'aquest enzim combinada amb altres teràpies pot generar beneficis sinèrgics. No obstant això, la inhibició de l'activitat de la BACE1 ha trobat dificultats, com ara efectes inespecífics (*off-target*) i problemes de toxicitat, que n'han obstaculitzat el desenvolupament i la translació a la clínica.

D'altra banda, tres inhibidors de BACE —Verubecestat (Merck), Lanabecestat (AstraZeneca i Eli Lilly) i Atabecestat (Janssen)— van fracassar en assaigs clínics. El Verubecestat va demostrar reduir eficaçment els nivells d'espècies tòxiques d'A β en sang, líquid cefalorraquidi (LCR) i teixit cerebral, tant en models animals com en pacients amb MA. No obstant això, l'assaig EPOCH del 2017 amb pacients amb MA de lleu a moderada va mostrar que, tot i reduir els nivells d'A β i les plaques amiloides, no va alentir l'empitjorament dels símptomes. L'assaig APECS, per a pacients amb MA prodròmica, es va interrompre per manca d'eficàcia, i la dosi de 40 mg va empitjorar el deteriorament cognitiu i va augmentar els efectes adversos. El Lanabecestat també va ser interromput en els assaigs AMARANTH i DAYBREAK-ALZ per manca de beneficis i per efectes adversos, com ara problemes psiquiàtrics, pèrdua de pes i canvis en el color dels cabells.(160) L'Atabecestat, tot i reduir els nivells d'A β en el LCR, va ser interromput per hepatotoxicitat.(161)

4.4.2. Inhibidors de la γ -secretasa

La γ -secretasa també és una proteasa aspàrtica composta per quatre subunitats: nicastrina, PEN-2, Aph-1 (proteïnes accessòries implicades en l'estabilització i maduració del complex) i presenilines 1 i 2 (PS1 i PS2). El complex té un pes molecular de 170 kDa, amb 60 kDa addicionals derivats de la glicosilació de la nicastrina, amb la qual cosa s'assoleix una mida total de 230 kDa amb 19 segments transmembrana. Pertany a la família de proteases de clivatge intramembranós, que inclou proteases aspàrtiques, metal·loproteases de zinc, proteases del lloc 2 i proteases serines. La γ -secretasa és un complex multienzimàtic amb activitat proteolítica i té un paper fonamental en la generació de pèptids A β .(162) Diversos estudis han mostrat les possibilitats dels moduladors de la γ -secretasa com a teràpia adjuvant per la MA.(163)

4.4.3. Inhibidors de la butirilcolinesterasa (BuChE)

La butirilcolinesterasa (BuChE) és una hidrolasa responsable d'hidrolitzar èsters de colina. La degeneració del sistema colinèrgic del cervell anterior basal és un indicador de la MA. Diversos estudis han demostrat que les propietats bioquímiques de la BuChE es modifiquen en malalties neurodegeneratives com la MA. A causa de la pèr-

dua neuronal, hi ha una disminució d'acetilcolina (ACh) i un augment compensatori de l'expressió d'AChE, la qual cosa redueix els nivells de neurotransmissors i de l'enzim associat. A la regió cortical, els nivells de BuChE augmenten durant la MA, i contribueixen a la formació de plaques neurítiques i NFT. (164)

4.4.4. Bloquejadors dels receptors AMPA

Els receptors AMPA són un dels receptors ionotròpics de glutamat d'activació ràpida, regulats per neurotransmissors excitadors al SNC. Actualment, els antagonistes AMPA s'usen per al tractament d'algunes epilèpsies.(165) A més, participen en la regulació de la plasticitat sinàptica induïda elèctricament i podrien constituir una diana terapèutica per a pacients amb MA i altres malalties neurodegeneratives. Durant la inducció de la potenciació a llarg termini, els receptors AMPA són mobilitzats des de dipòsits perisinàptics per contribuir a l'augment del Ca^{2+} sinàptic. Alguns investigadors suggereixen que els receptors AMPA estan implicats en l'inici de la patologia sinàptica i, per tant, podrien ser una nova aproximació terapèutica a la MA.(166)

4.4.5. Potenciadors del pèptid regulat pel gen de la calcitonina (CGRP)

El pèptid regulat pel gen de la calcitonina (CGRP) exerceix un paper important com a vasodilatador potent. És conegut com a neurotransmissor al SNC i està format per trenta-set aminoàcids. Es distribueix en diverses regions cerebrals, com l'hipotàlem, el nucli ventromedial del tàlem, l'amígdala, la substància grisa, l'hipocamp i el gir dentat. Actualment, la modulació del CGRP ja sigui amb antagonistes del receptor o anticossos monoclonals que neutralitzen el pèptid, s'empra com a teràpia per a la migranya. El CGRP també contribueix a la millora de l'aprenentatge i el processament de la memòria, per la qual cosa alguns estudis l'assenyalen com a possible diana terapèutica per als processos degeneratius lligats a la memòria.(167)

4.4.6. Activadors de les fosfodiesterases (PDE)

Les fosfodiesterases (PDE) són un grup d'enzims que regulen la ve-

localitzat d'hidrolització del monofosfat d'adenosina cíclic (AMPc) i el monofosfat de guanosina cíclic (GMPc), i inclouen onze tipus de membres familiars proteics. En regions cerebrals com l'hipocamp i l'estriat cortical, les isoformes de PDE tenen un paper crucial en la degradació del GMPc i en les cascades de senyalització intracel·lular. Els estudis suggereixen que PDE2A, PDE5 i PDE9 estan implicades en la formació de la memòria.(168) Alguns dels resultats més prometedors es van obtenir amb un inhibidor selectiu de la PDE5, el BAY73-6691, que millorava la memòria i l'aprenentatge en models de rosegadors.(169)

4.4.7. Agonistes dels receptors muscarínics i nicotínics d'acetilcolina (mAChR)

Els receptors muscarínics i nicotínics d'acetilcolina (mAChR) es localitzen en diverses regions del SNC. Són complexos de receptors acoblats a proteïnes G presents a les membranes cel·lulars de diverses neurones. Exerceixen funcions vitals, com la transmissió colinèrgica central implicada en el control motor, l'aprenentatge i la memòria. Aquests receptors es divideixen en cinc subtipus (M1-M5), dels quals els mAChR de tipus M1 es localitzen a l'hipocamp i a l'escorça cerebral, i, com ja s'ha mencionat, tenen un paper important en el deteriorament funcional, la memòria i l'aprenentatge en la MA.(170) Aquestes deficiències colinèrgiques s'han convertit en una característica important de la MA i podrien ser revertides mitjançant l'activació colinèrgica. Diverses investigacions suggereixen que el subtipus M1 dels mAChR estimula la desfosforilació de la proteïna tau en cèl·lules PC12, la qual cosa altera la hiperfosforilació de tau i la patologia dels NFT. Els subtipus de mAChR faciliten diverses accions presinàptiques i postsinàptiques a les regions de l'hipocamp. L'activitat dels receptors M1 d'ACh s'ha associat amb la reducció dels símptomes de la MA i la restauració de funcions cerebrals. Alguns processos promouen l' α APP i redueixen la tau hiperfosforilada, i també contraresten els efectes hipocolinèrgics causats per l'A β .(171)

Un candidat al·lostèric M1, dissenyat per GlaxoSmithKline, el 77-LH-281, va mostrar un alt potencial terapèutic i millor penetració al SNC. Dos agonistes selectius M1, VU0357017 i VU0364572, van ser provats en línies cel·lulars i models animals, i van mos-

trar eficàcia en diversos paràmetres. Alguns assaigs preliminars amb agonistes muscarínics han millorat la funció cognitiva en pacients, però els resultats no justifiquen la hipòtesi de la MA.(172) D'altra banda, els receptors nicotínics neuronals també responen fisiològicament a l'ACh i expressen els subtipus $\alpha 7$ i $\alpha 4\beta 2$. En pacients amb MA, el compost AF267B va mostrar una excel·lent farmacocinètica i capacitat de travessar la barrera hematoencefàlica (BBB) després de l'administració oral. Els compostos AF102B, AF150(S) i AF267B tenen efectes neurotròfics i promouen la producció de proteïna APP no amiloide i $A\beta$ en la MA. Redueixen la formació de plaques amiloides disminuint la capacitat de senyalització dels receptors, la qual cosa condueix a una reducció de l'activitat colinèrgica. Alguns dels primers agonistes M1 també van fracassar en assaigs clínics per manca de selectivitat. L'EVP6124, un agonista del receptor nicotínic $\alpha 7$ desenvolupat per Elan Pharmaceuticals, es troba actualment en fase II d'assaigs i mostra bons resultats en pacients amb MA, tant administrat sol com en combinació amb inhibidors de l'AChE.

4.4.8. Modificadors de la hiperfosforilació de la tau

Com ja hem mencionat, en la MA la proteïna tau es troba hiperfosforilada i forma estructures tipus NFT insolubles dins les neurones. Aquesta condició altera la plasticitat sinàptica normal i provoca canvis neurodegeneratius. Les teràpies dirigides a la tau, inclosos els inhibidors de l'agregació de tau i vacunes dirigides a tau, busquen abordar els NFT característics de la MA. Els agents neuroprotectors, com els inhibidors de la BACE i els factors neurotròfics, tenen un paper vital en l'enfortiment de la resiliència neuronal i el manteniment de la funcionalitat sinàptica, i complementen altres estratègies terapèutiques per a la MA.(173) En apartats previs ja s'ha descrit que els principals enzims implicats en la hiperfosforilació de tau són el GSK-3 β i el CDK5. Per tant, la inhibició del GSK-3 β i la seva capacitat de reduir la hiperfosforilació de la tau s'ha considerat una alternativa terapèutica beneficiosa.(174) Diverses companyies farmacèutiques, com Eli Lilly, Roche i GlaxoSmithKline, han desenvolupat i provat molècules petites com a inhibidors del GSK-3 β , per exemple, el Tideglusib.(175) Derivats de maleimida, oxadiazoles, pirimidines, tiazolidinediones, benzimidazoles, imidazopiridines i quinolones són algunes de les molècules més comunes reconegudes amb aquest pro-

pòsit i han mostrat resultats positius *in silico* i en assaigs *in vitro*.(176)

4.4.9. Fàrmacs relacionats amb l'autofàgia

El celastrol, derivat de *Tripterygium wilfordii*, millora l'autofàgia i la biogènesi lisosomal mitjançant l'activació del factor de transcripció (TFEB). En models de MA, redueix els agregats de tau fosforilada i millora la funció cognitiva. En promoure l'autofàgia mitjançant TFEB, el celastrol mostra potencial com a agent terapèutic innovador per a la MA i les tauopaties. La sobreexpressió d'APP facilita la seva interacció amb la proteïna Fe65 mitjançant el domini Fe65-PTB2, i desencadena la secreció d'A β . Per tant, la interrupció d'aquesta interacció emergeix com una estratègia terapèutica.(177)

D'altra banda, s'ha observat que exosomes modificats que transporten corynoxina-B, un inductor d'autofàgia, han estat capaços de dirigir-se a cèl·lules que expressen APP, induir autofàgia i millorar la funció cognitiva en ratolins amb MA.(178)

En un altre estudi recent, es va trobar que la caudatina, derivada de *Cynanchum otophyllum*, s'uneix a PPAR α , i augmenta l'expressió d'ALP, cosa que promou l'eliminació d'A β i tau fosforilada, i millora la funció cognitiva en ratolins amb MA.(179)

4.5. Reposicionament de fàrmacs per al tractament de la MA

La reutilització de medicaments ofereix una via més ràpida i rendible en la recerca de tractaments dirigits a la MA. Tot i això, persisteixen desafiaments importants. La naturalesa complexa i heterogènia de la MA representa un obstacle substancial per als investigadors a l'hora d'identificar agents farmacològics eficaços. A més, els medicaments reutilitzats comporten el risc potencial de reaccions adverses imprevistes, fet que requereix avaluacions clíniques addicionals malgrat tenir perfils de seguretat establerts. També, les complexitats per adquirir drets de propietat intel·lectual dificulten encara més la reutilització de medicaments existents.

Malgrat aquests obstacles, l'avenç de les metodologies computacionals i la millor comprensió de la patologia de la malaltia són forces impulsores per a l'exploració de la reutilització de fàrmacs com a estratègia prometedora en l'àmbit de la MA i, de fet, un terç dels fàrmacs que estan en fase clínica, en un total de seixanta-vuit assaig clínics, per a la MA són reposicionaments de fàrmacs.(158) N'és un exemple la pioglitazona, un fàrmac antidiabètic i agonista de PPAR- γ , reutilitzada per a la MA.(180) Tot i alguns resultats positius preliminars, l'assaig TOMORROW de fase III va ser interromput i els resultats no es van publicar. Per la seva banda, la idalopirdina, un antagonista del receptor 5-HT₆, va mostrar resultats mixtos en fase II.(181) En combinació amb donepezil, va millorar la funció cognitiva, però els assaigs de fase III (STARSHINE, STARBEAM i STARBRIGHT) no van demostrar millores.(182) Finalment, la intepirdina, també dirigida al receptor 5-HT₆, va fracassar en fase III després de resultats inicials prometedors.(183)

5. L'epòxid hidrolasa soluble, neuroinflamació i MA

5.1. Paper dels àcids epoxieicosatrienoics al cervell

Els àcids grassos poliinsaturats (de les seves sigles en anglès PUFAs), concretament les famílies ω -3 i ω -6, són considerats components essencials per mantenir una fisiologia saludable. És important destacar que aquestes dues famílies tenen funcions fisiològiques oposades i, per tant, les seves proporcions tenen implicacions en la fisiopatologia d'algunes malalties. Els PUFAs participen en l'estructura i en el manteniment de les funcions de les cèl·lules neuronals, gials i endotelials del cervell.

En mamífers, l'àcid linoleic és el precursor ω -6 de l'àcid araquidònic (ARA) i es proporciona a través de verdures en la dieta. Per altra banda, l'àcid α -linolènic, un PUFA ω -3, és el precursor de l'àcid eicosapentaenoic (EPA) i de l'àcid docosahexaenoic (DHA). L'ARA, localitzat a la membrana plasmàtica, és alliberat pels fosfolípids després de l'activació de la fosfolipasa A₂ (PLA₂). A continuació, es metabolitza en derivats bioactius mitjançant tres enzims principals: les ciclooxigenases (COX), les lipoxigenases (LOX) i els citocroms P450 (CYP)

(figura 5). Les prostaglandines (PG) i el tromboxà es produeixen per acció de COX; els leucotriens, lipoxines i àcids hidroxicicosatetraenòics (HETE), per LOX; el 20-HETE, per les hidroxilases de CYP, i finalment, els àcids grassos epoxídics (EpFA), com ara els àcids epoxieicosatrienòics (EET), per les oxidases de CYP450, incloses les epoxigenases. Concretament, les epoxigenases CYP450 produeixen quatre regioisòmers dels EET: 5,6-, 8,9-, 11,12- i 14,15-EET.

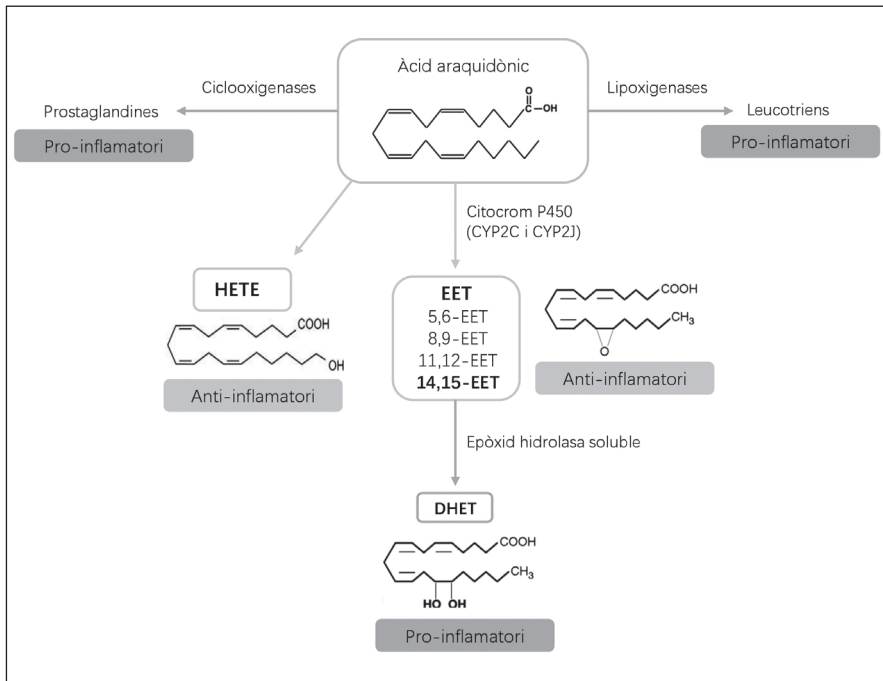


Figura 5. Vies de metabolització de l'ARA. Detall de la via metabòlica de les epoxigenases i accions fisiològiques.

Els EET actuen com a hormones de curta durada que regulen diverses funcions cel·lulars, tant en les cèl·lules que els produeixen (acció autocrina) com en les cèl·lules properes (acció paracrina).^(184,185) Els EET i els àcids epoxidocosapentaenòics (EDP), així com altres EpFs, són reguladors dels processos inflamatoris i tenen especial importància al cervell. Les propietats antiinflamatòries potents dels EpFA es perden quan són metabolitzats per l'**epòxid hidrolasa soluble (EHs)** i l'**epòxid hidrolasa microsomal (EHm)**, i són ràpidament convertits en **dihidro-**

xieicosatrienoics (DHET) (figura 4). Els DHET són metabòlits menys actius biològicament i més estables, que es conjuguen i s'excreten més fàcilment. Aquesta conversió redueix els efectes beneficiosos dels EET, i fins i tot promou un ambient proinflamatori.(186)

L'EH dels mamífers és un enzim homodimèric. Cada monòmer, d'aproximadament 62 kDa, presenta dos dominis estructurals diferents units per un enllaç curt ric en prolina(187) (figura 6). El domini N-terminal té una activitat fosfatasa que hidrolitza els fosfats lipídics, mentre que el domini C-terminal presenta una activitat epòxid hidrolasa, és a dir, la que converteix els EET en els seus corresponents diols.(188) Els estudis cristal·logràfics demostren que l'EHs presenta una butxaca activa en forma de L. A banda i banda de la butxaca es troben els residus catalítics, els quals accepten una gran varietat de residus funcionals. La proteïna EHs està codificada en el gen EPHX2 i s'expressa en molts teixits, inclosos el fetge, el cor, la melsa, la bufeta urinària, l'endoteli vascular, els pulmons, la placenta, la pell, els ronyons i el cervell, entre d'altres. Al cervell, l'EHs s'expressa principalment a l'escorça, l'hipocamp, la substància blanca, la substància negra i l'estriat. També s'ha descrit la presència d'EHs en els vasos sanguinis meníngis i en el plexe coroide del cervell humà.(187–189)

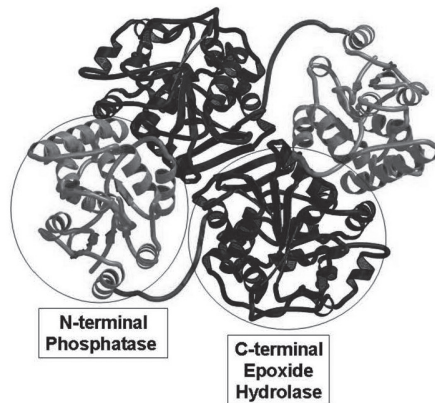


Figura 6. Estructura cristal·lina del dímer sEH (PDB 1S80). El monòmer sEH està compost per dues regions globulars que mostren estructura terciària de plec alfa/beta connectades per una cadena curta rica en prolina. El lloc catalític de l'activitat d'hidrolasa d'epòxid es troba dins

la regió C-terminal, mentre que l'activitat fosfatasa es troba dins la regió N-terminal (190)

Els efectes antiinflamatoris dels EET han estat descrits en diferents models animals i lligats a diverses patologies tant en l'àmbit central com perifèric, com diabetis, malalties cardiovasculars, ictus, lesions cerebrals traumàtiques, Parkinson, epilèpsia, deteriorament cognitiu, demència, depressió i dolor neuropàtic(191) (taula 1). A més, els EET també tenen propietats antioxidants, són efectius en la reducció de la disfunció mitocondrial i l'apoptosi, i milloren el flux sanguini cerebral.

Propietat o funció	Descripció	Referència
Vasodilatació	Relaxen les artèries, i ajuden a reduir la pressió arterial.	(192)
Antiinflamatoris	Tenen efectes antiinflamatoris que poden ajudar a prevenir malalties cardiovasculars i neurològiques.	(193,194)
Antioxidants	Actuen com a antioxidants, protegint les cèl·lules del dany oxidatiu.	(195)
Cardioprotectors	Protegeixen el cor de malalties com els atacs cardíacs i els accidents cerebrovasculars.	(193,196)
Antitrombòtics	Inhibeixen l'activació de les plaquetes i la formació de coàguls sanguinis.	(197)
Proangiogènics	Promouen la formació de nous vasos sanguinis (angiogènesi).	(198)

Taula 1. Propietats i funcions dels EET.

5.2. L'EHs i les malalties neurodegeneratives

Diversos estudis han demostrat que la inhibició d'EHs redueix el dany cerebral per isquèmia, disminueix la mida de l'infart i té efectes neuroprotectors.(199) També s'ha observat en models de malplegament proteic com l'scrapie, la qual cosa suggereix aplicacions en malalties neurodegeneratives com el Parkinson i l'Alzheimer.(200) En models d'epilèpsia, la inhibició d'EHs ha reduït la inflamació i el dany neuronal. En depressió, s'ha trobat una expressió elevada d'EHs en diverses regions cerebrals, tant en models animals com en pacients humans. La inhibició d'EHs ha millorat la resiliència a l'estrès i ha reduït els símptomes depressius.(201) Els estudis d'associació de tot el genoma i el proteoma (GWAS) han trobat correlacions positives significatives entre EPHX2, el gen que codifica EHs, i la MA.(202)

D'altra banda, s'ha demostrat que els EET regulen la funció neurotròfica dels astròcits, augmenten la producció de BDNF i redueixen la toxicitat glutamatèrgica.(203,204) Això reforça el potencial de l'EHs com a diana terapèutica en trastorns psiquiàtrics i neurodegeneratius.

En aquest sentit, en els darrers deu anys, una de les hipòtesis principals del nostre grup de recerca va ser que la inhibició de l'EHs en estabilitzar o augmentar els nivells d'EET endògens és una estratègia prometedora per reduir la neuroinflamació i l'estrès oxidatiu associats a la MA, i promoure no només la millora simptomàtica, sinó també la progressió de la malaltia.(196)

6. Descobriment i validació de l'EHs com a diana farmacològica per a la MA

En col·laboració amb el grup de química mèdica del Dr. Santiago Vázquez, el nostre grup va validar l'EHs com a diana farmacològica per al tractament de la MA,(205) duent a terme una prova de concepte amb derivats 2-oxadamant-1-yl urea.(206)

En primer lloc vam demostrar que els nivells d'EHs són més alts en els cervells dels pacients amb MA en comparació amb els individus sans, d'acord amb els estudis GWAS.(202) Aquest augment també

es va observar en l'hipocamp de dos models de ratolí de la MA, el SAMP8 i el 5XFAD, en comparació amb els seus controls respectius. (205)

Per a la validació de la diana es van usar dos compostos coneguts inhibidors de l'EHs, el **TPPU** (1-trifluorometoxifenil-3-(1-propionil-piperidin-4-il) i l'**AS-2586114**,(207–209) i l'**UB-EV-52**, que va ser dissenyat i sintetitzat pel grup del Dr. Santiago Vázquez.(206) Aquest últim compost es va dissenyar per millorar l'eficàcia, la potència i la selectivitat a l'hora d'inhibir l'EHs i que presentés característiques fisicoquímiques i farmacocinètiques que permetessin al compost optimitzar el seu pas a través de la barrera hematoencefàlica (BHE) i actuar en el sistema nerviós central per tractar la MA, en referència als inhibidors desenvolupats fins aquell moment.

Per a tots els compostos emprats, es va demostrar la interacció amb la diana d'aquest nou inhibidor mitjançant tècniques de desplaçament tèrmic *in vivo*, a partir del quals es va determinar la interacció dels compostos inhibidors amb l'enzim en cervell de ratolí, i es va demostrar que els compostos arribaven al cervell i eren capaços d'unir-se a aquesta diana.(210)

Com ja hem mencionat, la pèrdua de memòria, el deteriorament cognitiu, la pèrdua de funcions executives i la pèrdua de consciència es consideren signes clínics característics de la MA.(211) Cal recordar que la memòria de treball i la memòria espacial són les principals funcions cognitives afectades a l'inici de la malaltia, les quals s'associen amb un deteriorament progressiu de l'hipocamp.(18,212)

Per tal de modelar experimentalment aquests signes, vam fer servir dos models animals de la MA, els ratolins SAMP8, un model de MA esporàdica, i la soca transgènica 5XFAD, un model genètic. En un primer assaig en models de la malaltia *in vivo* es va demostrar que el tractament amb inhibidors de l'EHs en els dos models murins (SAMP8 i 5XFAD) prevenia la pèrdua cognitiva associada a la memòria de treball característica de les dues soques, mesurada mitjançant la prova de reconeixement d'objectes (NORT).(205)

A més, aquest efecte beneficiós es correlacionava amb la modificació

de la via de processament de l'APP, i la reducció de plaques d'A β i de la càrrega de tau hiperfosforilada, la qual cosa indicava una acció farmacològica sobre els trets histopatològics característics de la malaltia. Així mateix, vam demostrar que s'inhibia l'activació de les cinases implicades en la fosforilació de la tau (Cdk5 i GSK3 β). Aquests resultats representaven per primera vegada l'evidència de l'acció beneficiosa de la inhibició de l'EHs en la MA. D'altra banda, es van estudiar diversos mecanismes lligats a la neurodegeneració i, en concret, a la MA. El tractament amb inhibidors de l'EHs va mostrar una reducció significativa dels diferents marcadors de neuroinflamació, reducció de la gliosi, de producció de citocines proinflamatories i de ROS, i disminució de l'estrès del reticle endoplasmàtic tant en ratolins 5XFAD com SAMP8.(205)

Paral·lelament, es va publicar que quan es reduïa l'activitat de l'enzim en ratolins KO per a la proteïna o quan potenciàvem la producció dels EET en models de neurodegeneració, s'aconseguien resultats que indicaven l'acció neuroprotectora de l'acumulació d'aquests derivats lipídics, que estava relacionada amb accions antiinflamatories, antioxidants i de millora de la vascularització.(201,213,214)

Els resultats obtinguts en aquest treball, juntament amb evidències d'altres grups, ens van permetre **validar l'EHs com a nova diana farmacològica i identificar un *hit*** (l'UB-EV-52), primer compost amb un bon perfil d'ús pel SNC, amb efectes beneficiosos en el procés neurodegeneratiu en dos models murins de la malaltia. Es va demostrar que la seva inhibició podria esdevenir una bona estratègia terapèutica per al tractament del deteriorament cognitiu associat a la MA, tant esporàdica (SAMP8) com familiar (5XFAD).(205)

6.1. Optimització d'inhibidors de l'epòxid hidrolasa soluble

Com s'ha esmentat més amunt, per fer servir fàrmacs en l'àmbit central, aquests han de ser eficaços, potents i biodisponibles, i tenir una sèrie de característiques fisicoquímiques que els confereixin una bona neurofarmacocinètica, és a dir, que és fonamental que els nous inhibidors puguin travessar la BHE i arribar al lloc d'acció.

Per aquesta raó es van dissenyar diverses famílies d'inhibidors de

l'EHs per reemplaçament isostèric del grup adamantil de fàrmacs coneguts amb benzohomoadamantans funcionalitzats que ens permetessin seleccionar un compost per millorar les propietats farmacològiques i la biodisponibilitat cerebral.(215) Així, es van sintetitzar més de cent compostos que van ser seleccionats sobre la base de la seva eficàcia sobre l'enzim (EHs), la seva solubilitat, neurotoxicitat, estabilitat microsomal, capacitat d'inhibició de citocroms i acció sobre el canal de potassi hERG.(206,215,216)

Per al desenvolupament farmacològic es van seleccionar dos compostos, l'**UB-SCG-51** (4-[[[(1r,4r)-4-(3-(9-Chloro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimethanobenzo [9] annulen-7 yl) ureido)cyclohexyl]oxy]-benzoic acid) i l'**UB-BJ-02** ((1-(9-Fluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimethanobenzo[9]annulen-7-il)-3-(1-(tetrahidro- 2H-piran-4-carbonil)piperidin-4-il)urea), que van evidenciar una gran potència en inhibir tant EHs humana com la de ratolí i rata, en l'àmbit sub-nM, i van mostrar bons valors en termes d'estabilitat, permeabilitat, selectivitat i solubilitat. També cal destacar que no van presentar cap indicatiu de citotoxicitat (mesurat en cèl·lules SH-SY5Y), ni afectació evident a les dosis més altes administrades als ratolins.(217,218)

Mitjançant l'anàlisi de les concentracions en plasma i cervell en funció del temps posterior a l'administració, es van detectar altes concentracions al cervell dels dos compostos, i es va demostrar la seva capacitat per travessar la BHE i exercir la seva funció en el SNC. A més, en el cas del compost UB-SCG-51, es va determinar la capacitat anticonvulsiva, mesurant el temps transcorregut fins a l'aparició de la primera convulsió i la mortalitat després d'administrar el proconvulsiu pentilentetrazole (PTZ) en ratolins 5XFAD. El PTZ és un antagonista competitiu de l'àcid gamma-aminobutíric (GABA) que impedeix la unió del GABA als seus receptors. En absència de senyalització de GABA, es produeix un augment de la senyalització excitatòria per part del sistema glutamatèrgic, la qual cosa dona lloc a un fenotip convulsiu. Després de l'administració del PTZ, es va observar que l'UB-SCG-51 protegia els ratolins de les convulsions i la letalitat associada. Aquesta millora suggereix que l'augment d'EET gràcies a la inhibició de l'EHs suprimeix el component tònic de l'excitabilitat relacionada amb les convulsions mitjançant la modulació de l'activi-

tat GABA, resultats que van en consonància amb estudis prèviament publicats.(186) D'aquesta manera, es demostra que l'UB-SCG-51 i, per extensió, els inhibidors de l'EHs, promouen efectes neuroprotectors en el SNC per reducció de l'activitat glutamatèrgica.

Atès que el principal signe de la MA són els dèficits cognitius, es van avaluar els compostos escollits en el deteriorament cognitiu característic del model murí 5XFAD. Es va dur a terme el NORT i el test d'objecte en lloc nou (OLT) per avaluar la memòria de treball a curt i llarg termini i l'espacial, respectivament. El tractament de quatre setmanes amb els dos compostos assajats (UB-SCG-51 i UB-BJ-02) van millorar significativament la memòria en comparació amb els ratolins 5XFAD controls.(217,218) Aquests resultats estan en consonància amb les dades prèviament esmentades, així com amb estudis previs, en els quals també es demostra una reducció dels dèficits cognitius després de la inhibició o el bloqueig de l'EHs en diversos models de ratolí.(205,219,220)

6.2. Inhibició de l'EHs en l'àmbit perifèric

6.2.1. Efectes de la inhibició de l'EHs en la microbiota intestinal

Com hem comentat, l'EHs es troba distribuïda àmpliament per tot l'organisme. D'altra banda, està descrit que la disbiosi, és a dir, els canvis anormals en la composició de la microbiota intestinal, està directament implicada en la fisiopatologia de diverses malalties neurodegeneratives, entre les quals es troba la MA. (221,222) Així, la disbiosi es correlaciona amb la integritat de la barrera intestinal que permet l'entrada de substàncies patògenes, immunoestimulants i neuroactives a la circulació sistèmica, i fomenta l'augment de molècules proinflamatòries a la sang.(223–225) De fet, està descrit que citocines inflamatòries com IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF α , IFN- γ o la proteïna C reactiva estan elevades a la sang dels pacients amb MA, en comparació amb la dels individus neurològicament normals.(226,227) En estudiar el model de MA 5XFAD vam observar, tal com estava descrit, una composició alterada de la microbiota intestinal en comparació amb la dels ratolins de tipus salvatge sans, acompanyada d'una pèrdua de la integritat de la barrera epitelial intestinal i d'una inflamació sistèmica

i intestinal crònica.(228)

Davant d'aquest escenari, es va plantejar si el tractament amb inhibidors de l'EHs podria restablir la microbiota en els models de MA. Així, en estudiar la microbiota dels 5XFAD tractats amb UB-BJ-02 es observava que el tractament millorava el microbioma i la barrera epitelial intestinal d'aquests animals.(217) En concret, l'anàlisi del microbioma en les dues condicions (control i tractat) va determinar canvis significatius en dos dels principals filums bacterians (*Firmicutes* i *Bacteroidota*), i el seu percentatge en els ratolins tractats amb UB-BJ-02 va augmentar en comparació amb els ratolins 5XFAD control. També es van observar canvis en les proporcions de diferents famílies i gèneres de bacteris. Pel que fa a la família, els canvis més significatius es van donar en *Lachnospiraceae* i *Lactobacillaceae*, els quals van disminuir i augmentar respectivament després de la inhibició de l'EHs. Finalment, pel que fa al gènere, es van observar canvis molt significatius en els bacteris *Prevotella sp004792655*, *Lactobacillus intestinalis*, *Lactobacillus gasseri*, *Limosilactobacillus reuteri* i *Bacteroides rodentium*, entre d'altres. Tots ells van experimentar un increment de la seva abundància en els ratolins 5XFAD tractats amb l'UB-BJ-02 comparat amb els 5XFAD controls, excepte el *Bacteroides rodentium*, que va reduir la seva expressió després de la inhibició de l'EHs.(217)

Aquests resultats són molt interessants i van mostrar per primera vegada la modificació de la microbiota generada per la inhibició de l'EHs en un model de ratolí 5XFAD. Els que es trobaven incrementats van ser descrits com a beneficiosos per a l'organisme,(229–233) mentre que el que estava disminuït, *Bacteroides rodentium*, també és beneficiós, perquè s'ha correlacionat amb patologies com la diabetis o l'obesitat.(234,235)

6.2.2. Efectes de la inhibició de l'EHs en la inflamació perifèrica

Tenint en compte els resultats obtinguts de disbiosi en els ratolins 5XFAD i la seva modulació per la inhibició de l'EHs, es va estudiar també l'impacte del tractament amb UB-BJ-02 en la inflamació perifèrica. En concret, es van estudiar diversos marcadors inflamatoris en

el tracte gastrointestinal. D'aquesta manera, a la mucosa del còlon es va observar un augment significatiu en l'expressió gènica de diferents marcadors antiinflamatoris en el còlon, com ara Il-10 i Il-6 i del receptor 9 de tipus Toll (Tlr9), un receptor rellevant expressat a les cèl·lules del sistema immunitari.(236) De la mateixa manera, en avaluar la inflamació sistèmica es va observar un increment de nivells de citocines antiinflamatòries a la melsa de ratolins 5XFAD, cosa que suggereix el potencial paper protector de l'UB-BJ-02. Tanmateix, només es va observar una lleugera tendència a modificar els marcadors inflamatoris, com ara Il-1 β i Tnf- α , tant en l'àmbit sistèmic com gastrointestinal, comparant els ratolins 5XFAD control amb els tractats. Així doncs, vam corroborar la presència d'inflamació perifèrica en el model de ratolí 5XFAD, tal com havien mostrat altres estudis(237,238) i com està descrit en pacients amb MA, i, no menys important, que aquests fenòmens poder ser modulats per la inhibició de l'EHs, i reduir la inflamació perifèrica i augmentar la presència de molècules antiinflamatòries.(217)

6.2.3. Implicació de la inhibició de l'EHs i l'eix intestí-cervell en la MA

L'eix intestí-cervell es descriu com la interacció bidireccional entre el microbioma intestinal i el cervell, el qual suporta un model que integra el SNC, el sistema gastrointestinal i el sistema immunitari. (239–243) Cal destacar que hi ha evidències clares del paper crític de la microbiota intestinal en la patogènesi de la MA.(244) Per exemple, s'ha observat que la transferència directa de microbiota fecal de ratolins WT a ratolins amb MA mitiga la patologia amiloide, les formacions de NFT, el dèficit de memòria i la gliosi reactiva en un model de ratolí de la MA. A més, la modulació de la microbiota intestinal també canvia l'expressió gènica del còlon i la població de cèl·lules immunitàries perifèriques. D'altra banda, en diversos estudis s'ha vist que els microorganismes presents a l'intestí influeixen en el cervell a través de la seva capacitat de produir i modificar molts factors metabòlics, immunològics i neuroquímics que finalment arriben al SNC i el modifiquen.²⁴² Aquesta relació adquireix una gran importància en moltes malalties neurològiques i psiquiàtriques, com l'autisme, l'esquizofrènia, el dolor neuropàtic, el Parkinson, la MA o la depressió, i converteix la microbiota en una bona diana terapèutica per a totes

elles.(245–250)

Els resultats obtinguts sobre la microbiota i la inflamació perifèrica després del tractament amb l'inhibidor de l'EHs van obrir la participació de l'eix intestí-cervell en els efectes positius d'aquest tractament per a la MA. Per aquest motiu es va establir un model de correlació entre l'efecte beneficiós en l'àmbit perifèric amb els resultats en l'àmbit central referents a cognició, neuroinflamació i disfunció mitocondrial. Es van analitzar les dades que demostraven la millora observada de la neuroinflamació central, la millora de la cognició, la millora de la composició de la microbiota i l'augment de citocines antiinflamatòries en l'àmbit perifèric després de la inhibició de l'EHs. L'anàlisi de regressió de Pearson va mostrar una correlació significativa entre tots els marcadors esmentats analitzats, la qual cosa suggereix aquesta doble acció beneficiosa de la inhibició de l'EHs en l'àmbit perifèric i central.

6.3. Optimització de l'UB-SCG-51 (lead optimization) com a inhibidor de l'EHs per al tractament de la MA: assaigs d'eficàcia i de seguretat

Fins aleshores, havíem establert que la inhibició de l'EHs és una estratègia prometedora per al tractament de la MA, i s'havien desenvolupat diferents molècules amb farmacopotencialitat (*druggability*) que permetien avançar en el desenvolupament. De tots els compostos assajats, es va escollir l'UB-SCG-51, per optimitzar-ne la biodisponibilitat. Aquest compost no presentava inducció o inhibició de l'activitat microsomal hepàtica i, en un test predictiu de corrents de potassi K⁺, no hi havia afectació del canal hERG, però la seva biodisponibilitat oral no era molt elevada. Dins d'aquest marc de desenvolupament preclínic, es va usar l'UB-SCG-74 (l'arginat de l'UB-SCG-51, 4-[[[(1r,4r)-4-(3-(9-Chloro-5,6,8,9,10,11-hexahydro-7H-5,9:7,11-dimethanobenzo [9] annulen-7 yl)ureido)cyclohexyl]oxy]-benzoic acid arginate) per fer un estudi de neuro-PK. L'arginat millorava la seva biodisponibilitat oral de manera adequada i per tant es van fer estudis de toxicitat, seguretat i eficàcia.(210) En aquest punt, la dosi màxima tolerada (DMT) en rata després del tractament amb l'UB-SCG-74 es va determinar en 2.000 mg/kg, i aquesta dosi no va ocasionar cap mena de dany en òrgans ni teixits. A més, no va presentar activitat mu-

tagènica (mesurada a través del test d'Ames) ni carcinogènica (estudi de micronuclis *in vivo*) també a 2.000 mg/kg. D'altra banda, no van quedar afectats els corrents de K⁺ a través del canal hERG, en cultiu i tècniques de pinçament de membrana (*patch clamp*). Finalment, es va determinar que l'UB-SCG-74 no interacciona, a concentracions de 10 microM, amb un panel de 44 dianes farmacològiques (incloent-hi GPCR, canals iònics, transportadors i enzims) en un test de seguretat estàndard, cosa que permet descartar-les de manera predictiva com a efectes inespecífics (*off-targets*).

Un punt important del desenvolupament preclínic és l'estudi dosi-resposta i la comparació amb els estàndards de referència per a la malaltia. El tractament amb diferents dosis d'UB-SCG-74 en ratolins 5XFAD va mostrar que amb dosis d'1,5 i 3 mg/kg revertien significativament els dèficits cognitius en els ratolins 5XFAD, en avaluar tant la memòria de treball com l'espacial, però no la dosi més baixa de 0,5 mg/kg. La dosi d'1,5 mg/kg va ser la més efectiva, i va millorar de manera significativa els dèficits cognitius dels ratolins 5XFAD, així com la preservació de les xarxes neuronal i dendrítiques a l'hipocamp dels ratolins tractats. Per aquest motiu, aquesta dosi va ser l'escollida per als estudis comparatius posteriors amb els estàndards de referència escollits: el donepezil (inhibidor de l'acetilcolinesterasa) i l'ibuprofè (antiinflamatori no esteroïdal).

D'acord amb resultats previs,(251) el donepezil va reduir significativament els dèficits en la memòria de treball i espacial dels ratolins 5XFAD.(252,253) D'altra banda, els ratolins tractats amb ibuprofè també van mostrar una lleugera millora en la cognició, encara que no va assolir significança respecte dels ratolins 5XFAD no tractats. De fet, estudis anteriors han demostrat que el tractament oral crònic amb ibuprofè suprimeix la deposició d'amiloide i millora la memòria en models murins de MA.(252,254,255)

En les mateixes condicions es va estudiar la xarxa neuronal i l'arbre dendrític. En aquests experiments, només l'UB-SCG-74 i, parcialment el donepezil, van demostrar que l'arbre neuronal estava preservat. En qualsevol cas, l'UB-SCG-74 va mostrar més eficàcia que el donepezil o l'ibuprofè pel que fa a la prevenció de la pèrdua cognitiva i la preservació de la xarxa neuronal, i això permet concloure que

reduint la neuroinflamació amb inhibidors de l'EHs es produeix una millora en la simptomatologia cognitiva en models *in vivo* de la MA.

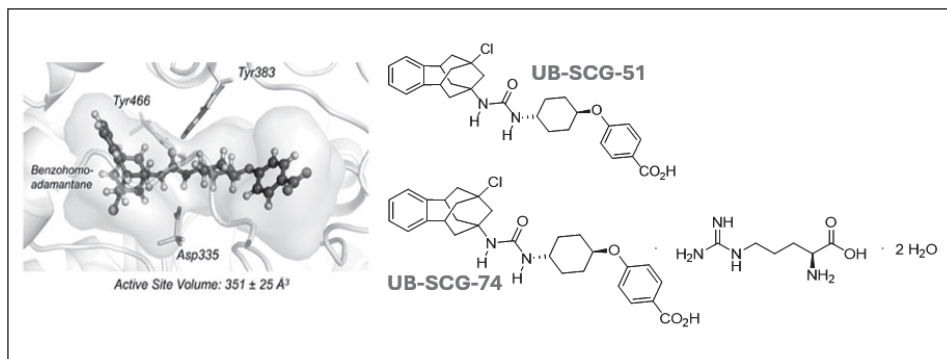


Figura 7. Estructura química del l'UB-SCG-51, la sal UB-SCG-74, i la seva interacció amb la butxaca hidrofòbica de l'EHs.(190)

6.4. Tractament modificador de la MA amb els inhibidors de l'EHs

Com ja s'ha exposat, actualment els tractaments disponibles per a la MA, com els inhibidors de l'acetilcolinesterasa i la memantina, ofereixen només un alleujament temporal dels símptomes cognitius i conductuals. Aquests fàrmacs no aborden les causes subjacents de la malaltia, com l'acumulació de plaques d'A β i cabdells neurofibril·lars de tau, la neuroinflamació i l'estrès oxidatiu. Com a resultat, la progressió de la malaltia continua inexorablement, i condueix a una deterioració cognitiva i funcional progressiva. Això subratlla la necessitat urgent de desenvolupar teràpies que puguin intervenir en els mecanismes subjacents de la MA i frenar-ne o revertir-ne la progressió. Quant a l'efectivitat de les noves teràpies amb anticossos monoclonals (lecanemab i donanemab), encara és massa aviat per saber quin efecte poden tenir a llarg termini. De moment s'ha constatat una millora de les activitats de la vida diària i una reducció dels nivells d'amiloide als fluids corporals.

Un tractament que pugui modificar la progressió de la MA tindria un impacte transformador en la gestió de la malaltia. Aquest tipus de

tractament no només alleujaria els símptomes de la malaltia, sinó que també en podria retardar la progressió o, fins i tot, aturar-la, i preservar la funció cognitiva i millorar la qualitat de vida dels pacients. A més, un tractament modificador de la malaltia podria reduir la càrrega econòmica i emocional associada a la cura dels pacients amb MA, la qual cosa alleujaria la pressió sobre els sistemes de salut pública i els cuidadors.

Com s'ha exposat més amunt, els inhibidors de l'EHs han demostrat potencial en models preclínic per millorar la funció cognitiva i reduir les marques patològiques de la MA, però també reduint l'escenari neuroinflamatori subjacent a la malaltia.(205,218) Per això, la pregunta que consideràvem cabdal era si aquest efecte antiinflamatori sumat a la modificació d'altres vies implicades en neurodegeneració aconseguiria no només tenir un efecte sobre la simptomatologia, sinó també modificar-ne la progressió.

Per respondre aquesta pregunta, un cop determinada la dosi més efectiva de l'UB-SCG-74 en el model de ratolí 5XFAD (1,5 mg/kg), es va dissenyar un estudi que permetés determinar si la inhibició de l'EHs era un tractament únicament simptomatològic o bé es podia proposar com a modificador de la malaltia. En aquest estudi es van tractar els animals durant un mes i després de quatre setmanes sense tractament es va avaluar la cognició i l'estat de les neurites en l'hipocamp dels ratolins. Els resultats van demostrar que un mes després de suspendre el tractament, la millora en la memòria espacial dels ratolins tractats es mantenia, i era significativament millor que la dels animals 5XFAD no tractats. A més, es va demostrar que l'arborització de les neurites i les espines es mantenia preservada, fins i tot després de la suspensió del tractament amb l'inhibidor de l'enzim. Aquesta millora no és atribuïble a la permanència del compost a l'organisme, ja que els estudis farmacocinètics previs havien determinat que les concentracions plasmàtiques i cerebrals de l'UB-SCG-74 disminueixen al cap de vuit hores de l'administració. Els resultats indiquen que el tractament amb inhibidors de l'EHs té un efecte modificador de la malaltia, atès que quatre setmanes després de suspendre el tractament encara es mantenen els efectes beneficiosos que mostra l'administració d'aquest fàrmac en un model de ratolí amb MA.(210)

7. Conclusions

La MA és una malaltia neurodegenerativa caracteritzada pel deteriorament cognitiu, que afecta més de mig milió d'adults més grans de seixanta-cinc anys només a Espanya.(5) En les dues darreres dècades, el desenvolupament de fàrmacs per a aquesta malaltia s'ha centrat principalment en la reducció de proteïnes agregades que existeixen en la cascada patogènica, com l'A β i la tau, però amb una taxa d'èxit dels assajos clínics del 2 %.(158) Aquests fàrmacs tenen un efecte terapèutic molt modest en termes d'alleujament dels símptomes i retard de la progressió de la malaltia. **Per tant, les teràpies noves que alenteixin o redueixin la progressió de la MA de manera efectiva són una necessitat crítica per als pacients.**

La neuroinflamació crònica i l'estrès oxidatiu causen una resposta immunitària aberrant i desencadenen cascades patològiques (plaques senils, cabdell neurofibril·lars, gliosis o disfunció mitocondrial) característiques de la MA i que porten a la disfunció cel·lular, la pèrdua neuronal progressiva i disfunció cognitiva.(91,256)

L'EHs és un enzim que controla l'equilibri entre àcids grassos antiinflamatoris i proinflamatoris.(187,188) Nivells elevats d'EHs són presents en mostres de pacients amb MA i models de ratolí, fet que permet plantejar aquest enzim com a diana farmacològica.(205) A més, la reducció de l'activitat de l'EHs restaura l'homeòstasi dels àcids grassos i redueix els marcadors patològics de la MA, especialment els relacionats amb la neuroinflamació, l'estrès oxidatiu i la resposta immunitària.(205) També augmenta el flux sanguini cerebral, que disminueix en pacients amb MA.(192) Per tant, l'EHs és una diana terapèutica prometedora. El nostre grup de recerca ha desenvolupat una sèrie d'inhibidors de l'enzim, i ha dut a terme la prova de concepte i el desenvolupament preclínic d'aquests compostos, fins a la selecció d'un compost optimitzat, l'UB-SCG-74, que en concentracions subnanomolars inhibeix l'EHs *in vitro* (IC₅₀ = 0,4 nM), travessa la barrera hematoencefàlica (C_{max} = 240 nM) i té un perfil de toxicitat adequat. És important destacar que l'UB-SCG-74 redueix l'A β , les plaques senils, l'hiperfosforil·lació de tau i múltiples factors d'estrès oxidatiu i neuroinflamació en ratolins 5XFAD, i això és concomitant amb una millora de la memòria a curt i llarg termini. De fet, els inhi-

bidors de l'EHs de primera generació van restaurar l'homeòstasi dels àcids grassos i van reduir l'activació de la micròglia o l'astròglia, la neuroinflamació i la patologia aberrant tau i A β . En conjunt, aquesta línia de recerca demostra que **els inhibidors de l'EHs emergeixen com una aproximació nova i eficaç per al tractament de la MA.**

La patent d'aquests compostos va ser llicenciada i està sent desenvolupada per promoure'n la progressió cap a assaigs preclínic reguladors i clínics per al tractament de la MA.

8. AGRAÏMENTS

He d'agrair especialment a la Dr. Júlia Jarne Ferrer la cessió d'algunes de les il·lustracions del text, que es van fer servir en la memòria de la seva tesi doctoral *Mecanismes i implicacions terapèutiques de la inhibició de l'epòxid hidrolasa soluble en la malaltia d'Alzheimer* (<https://hdl.handle.net/2445/215918>). També vull fer constar el meu agraïment al Grup de Recerca Consolidat de Química Mèdica i Farmacologia (MCP), ja que tota la recerca presentada en aquesta memòria és fruit de la seva tasca.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Schneider L. Alzheimer's and Dementia Guidelines and Tables. Vol. 53, Psychopharmacology Bulletin. 2023.
2. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025 [Internet]. 2017 [citat 2 agost 2025]. Disponible a: <https://iris.who.int/handle/10665/259615>
3. European Medicine Agency. Alzheimer's disease EU-IN Horizon Scanning Report. 2024.
4. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dementia*. 2024;3708-821.
5. Base de Datos Clínicos de Atención Primaria - BDCAP. <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/est-Ministerio/SIAP/home.htm>. 2023.

6. Abyadeh M, Gupta V, Paulo JA, Mahmoudabad AG, Shadfar S, Mirshahvaladi S, et al. Amyloid-beta and tau protein beyond Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 2024;19(6).
7. Knopman DS. 374 Deterioro cognitivo y Demencia. *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna.* 2021.
8. Silva MVF, Loures CDMG, Alves LCV, De Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019;26(1).
9. Rivers-Auty J, Mather AE, Peters R, Lawrence CB, Brough D. Anti-inflammatories in Alzheimer's disease-potential therapy or spurious correlate? *Brain Commun.* 2020;2(2).
10. Perl DP. *Neuropathology of Alzheimer's disease.* Vol. 77, Mount Sinai Journal of Medicine. 2010.
11. Fares A, Borrmann D. Neurochemical Aspects of Alzheimer's Disease and Movement Disturbances: A Theory of β -Amyloid and τ -Protein. Vol. 33, *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias.* 2018.
12. Gallardo G, Holtzman DM. Amyloid- β and Tau at the Crossroads of Alzheimer's Disease. En: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2019.
13. Walsh DM, Selkoe DJ. A β oligomers - A decade of discovery. Vol. 101, *Journal of Neurochemistry.* 2007.
14. Walsh DM, Selkoe DJ. Amyloid β -protein and beyond: the path forward in Alzheimer's disease. Vol. 61, *Current Opinion in Neurobiology.* 2020.
15. Wenk GL. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. Vol. 64, *Journal of Clinical Psychiatry.* 2003.
16. Eggert S, Thomas C, Kins S, Hermey G. Trafficking in Alzheimer's Disease: Modulation of APP Transport and Processing by the Transmembrane Proteins LRP1, SorLA, SorCS1c, Sortilin, and Calsyntenin. Vol. 55, *Molecular Neurobiology.* 2018.
17. Apostolova LG, Green AE, Babakchian S, Hwang KS, Chou YY, Toga AW, et al. Hippocampal atrophy and ventricular enlargement in normal aging, mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2012;26(1).
18. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1(1).
19. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing

- and alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34.
20. Ludewig S, Korte M. Novel insights into the physiological function of the APP (GENE) family and its proteolytic fragments in synaptic plasticity. *Front Mol Neurosci*. 2017;9.
 21. Tackenberg C, Nitsch RM. The secreted APP ectodomain sAPP α , but not sAPP β , protects neurons against A β oligomer-induced dendritic spine loss and increased tau phosphorylation. *Mol Brain*. 2019;12(1).
 22. Zhang YW, Thompson R, Zhang H, Xu H. APP processing in Alzheimer's disease. Vol. 4, *Molecular Brain*. 2011.
 23. Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Lacour M, Rousseau S, et al. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med*. 2017;14(3).
 24. De Jonghe C, Esselens C, Kumar-Singh S, Craessaerts K, Serneels S, Checler F, et al. Pathogenic APP mutations near the γ -secretase cleavage site differentially affect A β secretion and APP C-terminal fragment stability. *Hum Mol Genet*. 2001;10(16).
 25. Haass C, Lemere CA, Capell A, Citron M, Seubert P, Schenk D, et al. The Swedish mutation causes early-onset Alzheimer's disease by β -secretase cleavage within the secretory pathway. *Nat Med*. 1995;1(12).
 26. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GYR, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. Vol. 178, *CMAJ*. Canadian Medical Association Journal. 2008.
 27. Cacciaglia R, Falcón C, Benavides GS, Brugulat-Serrat A, Alomà MM, Calvet MS, et al. Soluble A β pathology predicts neurodegeneration and cognitive decline independently on p-tau in the earliest Alzheimer's *continuum* : Evidence across two independent cohorts. *Alzheimer's & Dementia*. 3 febrer 2025;21(2).
 28. Ramanan VK, Armstrong MJ, Choudhury P, Coerver KA, Hamilton RH, Klein BC, et al. Anti-amyloid Monoclonal Antibody Therapy for Alzheimer Disease. *Neurology*. 2023;101(19).
 29. Medeiros R, Baglietto-Vargas D, Laferla FM. The Role of Tau in Alzheimer's Disease and Related Disorders. Vol. 17, *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2011.
 30. Kadavath H, Hofele R V., Biernat J, Kumar S, Tepper K, Urlaub

- H, et al. Tau stabilizes microtubules by binding at the interface between tubulin heterodimers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(24).
31. Dixit R, Ross JL, Goldman YE, Holzbaur ELF. Differential regulation of dynein and kinesin motor proteins by tau. *Science* (1979). 2008;319(5866).
 32. Guo B, Huang Y, Gao Q, Zhou Q. Stabilization of microtubules improves cognitive functions and axonal transport of mitochondria in Alzheimer's disease model mice. *Neurobiol Aging*. 2020;96.
 33. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. Vol. 17, *Nature Reviews Neuroscience*. 2016.
 34. Li X, Ba Z, Huang J, Chen J, Jiang J, Huang N, et al. Comprehensive review on Alzheimer's disease: From the posttranslational modifications of Tau to corresponding treatments. *Ibrain*. 16 desembre 2024;10(4):427-38.
 35. Rawat P, Sehar U, Bisht J, Selman A, Culberson J, Reddy PH. Phosphorylated Tau in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. 2022.
 36. Martin L, Latypova X, Wilson CM, Magnaudeix A, Perrin ML, Yardin C, et al. Tau protein kinases: Involvement in Alzheimer's disease. Vol. 12, *Ageing Research Reviews*. 2013.
 37. Martin L, Latypova X, Wilson CM, Magnaudeix A, Perrin ML, Terro F. Tau protein phosphatases in Alzheimer's disease: The leading role of PP2A. Vol. 12, *Ageing Research Reviews*. 2013.
 38. Tapia-Rojas C, Cabezas-Opazo F, Deaton CA, Vergara EH, Johnson GW, Quintanilla RA. It's all about tau. Vol. 175, *Progress in Neurobiology*. 2019.
 39. Pimplikar SW. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: From pathogenesis to a therapeutic target. *J Clin Immunol*. 2014;34(SUPPL. 1).
 40. Tseng HC, Zhou Y, Shen Y, Tsai LH. A survey of Cdk5 activator p35 and p25 levels in Alzheimer's disease brains. *FEBS Lett*. 2002;523(1-3).
 41. Pei JJ, Tanaka T, Tung YC, Braak E, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Distribution, Levels, and Activity of Glycogen Synthase Kinase-3 in the Alzheimer Disease Brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997;56(1).

42. Dong XX, Wang Y, Qin ZH. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. Vol. 30, *Acta Pharmacologica Sinica*. 2009.
43. Jang BG, In S, Choi B, Kim MJ. Beta-amyloid oligomers induce early loss of presynaptic proteins in primary neurons by caspase-dependent and proteasome-dependent mechanisms. *Neuroreport*. 2014;25(16).
44. Wenk GL, Parsons CG, Danysz W. Potential role of N-methyl-D-aspartate receptors as executors of neurodegeneration resulting from diverse insults: Focus on memantine. Vol. 17, *Behavioural Pharmacology*. 2006.
45. Masliah E, Alford M, DeTeresa R, Mallory M, Hansen L. Deficient glutamate transport is associated with neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1996;40(5).
46. Kirvell SL, Esiri M, Francis PT. Down-regulation of vesicular glutamate transporters precedes cell loss and pathology in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2006;98(3).
47. Fernández-Tomé P, Brera B, Arévalo MA, De Ceballos ML. β -amyloid₂₅₋₃₅ inhibits glutamate uptake in cultured neurons and astrocytes: Modulation of uptake as a survival mechanism. *Neurobiol Dis*. 2004;15(3).
48. Popugaeva E, Bezprozvanny I. Role of endoplasmic reticulum Ca^{2+} signaling in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Front Mol Neurosci*. 2013;6(SEP).
49. Clapham DE. Calcium Signaling. *Cell*. 2007;131(6):1047-58.
50. Bezprozvanny I. Calcium signaling and neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med*. 2009;15(3).
51. Tong BCK, Wu AJ, Li M, Cheung KH. Calcium signaling in Alzheimer's disease & therapies. Vol. 1865, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 2018.
52. Bito H, Deisseroth K, Tsien RW. CREB phosphorylation and dephosphorylation: A Ca^{2+} - and stimulus duration-dependent switch for hippocampal gene expression. *Cell*. 1996;87(7).
53. Abdul HM, Sama MA, Furman JL, Mathis DM, Beckett TL, Weidner AM, et al. Cognitive decline in Alzheimer's disease is associated with selective changes in calcineurin/NFAT signaling. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(41).
54. Qiu JH, Asai A, Chi S, Saito N, Hamada H, Kirino T. Prote-

- asome inhibitors induce cytochrome c-caspase-3-like protease-mediated apoptosis in cultured cortical neurons. *Journal of Neuroscience*. 2000;20(1).
55. Wang HG, Pathan N, Ethell IM, Krajewski S, Yamaguchi Y, Shibasaki F, et al. Ca²⁺-Induced Apoptosis Through Calcineurin Dephosphorylation of BAD. *Science* (1979). 1999;284(5412).
 56. Catalog AM, Peterhoff CM, Schmidt SD, Terio NB, Duff K, Beard M, et al. Presenilin mutations in familial Alzheimer disease and transgenic mouse models accelerate neuronal lysosomal pathology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63(8).
 57. Nixon RA. Autophagy-lysosomal-associated neuronal death in neurodegenerative disease. *Acta Neuropathol*. 11 settembre 2024;148(1):42.
 58. Nixon RA, Rubinsztein DC. Mechanisms of autophagy-lysosome dysfunction in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 6 novembre 2024;25(11):926-46.
 59. Arundine M, Tymianski M. Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury. Vol. 61, *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2004.
 60. Cenini G, Lloret A, Cascella R. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: From a mitochondrial point of view. Vol. 2019, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019.
 61. Sayehmiri F, Motamedi F, Batool Z, Naderi N, Shaerzadeh F, Zoghi A, et al. Mitochondrial plasticity and synaptic plasticity crosstalk; in health and Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 4 agosto 2024;30(8).
 62. Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis. Vol. 20, *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010.
 63. Kishida KT, Klann E. Sources and Targets of Reactive Oxygen Species in Synaptic Plasticity and Memory. *Antioxid Redox Signal*. 2006;0(0).
 64. Rego AC, Oliveira CR. Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: Implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Vol. 28, *Neurochemical Research*. 2003.
 65. Harman D. Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. *J Gerontol*. 1 juliol 1956;11(3):298-300.

66. Miwa S, Kashyap S, Chini E, von Zglinicki T. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. Vol. 132, *Journal of Clinical Investigation*. 2022.
67. Kamat PK, Kalani A, Rai S, Swarnkar S, Tota S, Nath C, et al. Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies. Vol. 53, *Molecular Neurobiology*. 2016.
68. Overk CR, Masliah E. Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease. Vol. 88, *Biochemical Pharmacology*. 2014.
69. Gartel AL, Tyner AL. The role of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in apoptosis. Vol. 1, *Molecular Cancer Therapeutics*. 2002.
70. Cai B, Chang SH, Becker EBE, Bonni A, Xia Z. p38 MAP kinase mediates apoptosis through phosphorylation of Bim EL at Ser-65. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(35).
71. Yue J, López JM. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. 2020.
72. Kumari S, Dhapola R, Reddy DHK. Apoptosis in Alzheimer's disease: insight into the signaling pathways and therapeutic avenues. Vol. 28, *Apoptosis*. 2023.
73. Li J, Yuan J. Caspases in apoptosis and beyond. Vol. 27, *Oncogene*. 2008.
74. Sturchio A, Dwivedi AK, Young CB, Malm T, Marsili L, Sharma JS, et al. High cerebrospinal amyloid- β 42 is associated with normal cognition in individuals with brain amyloidosis. *EClinicalMedicine*. 2021;38.
75. Subramanian J, Savage JC, Tremblay MÈ. Synaptic Loss in Alzheimer's Disease: Mechanistic Insights Provided by Two-Photon in vivo Imaging of Transgenic Mouse Models. Vol. 14, *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2020.
76. Engidawork E, Gulesserian T, Yoo BC, Cairns N, Lubec G. Alteration of caspases and apoptosis-related proteins in brains of patients with Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;281(1).
77. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? Vol. 17, *Na-*

- ture Reviews Neurology. 2021.
78. Nikolettou V, Tavernarakis N. Calcium homeostasis in aging neurons. Vol. 3, *Frontiers in Genetics*. 2012.
 79. Barnett A, Brewer GJ. Autophagy in aging and Alzheimer's disease: Pathologic or protective? Vol. 25, *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011.
 80. Pickford F, Masliah E, Britschgi M, Lucin K, Narasimhan R, Jaeger PA, et al. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid β accumulation in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2008;118(6).
 81. Rohn TT, Wirawan E, Brown RJ, Harris JR, Masliah E, Vandenberghe P. Depletion of Beclin-1 due to proteolytic cleavage by caspases in the Alzheimer's disease brain. *Neurobiol Dis*. 2011;43(1).
 82. Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, Brech A, Bruun JA, Outzen H, et al. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy*[S]. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(33).
 83. Lim F, Hernández F, Lucas JJ, Gómez-Ramos P, Morán MA, Ávila J. FTDP-17 mutations in tau transgenic mice provoke lysosomal abnormalities and tau filaments in forebrain. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2001;18(6).
 84. Zhang Z, Yang X, Song YQ, Tu J. Autophagy in Alzheimer's disease pathogenesis: Therapeutic potential and future perspectives. *Ageing Res Rev*. desembre 2021;72:101464.
 85. Kosyreva AM, Sentyabreva AV, Tsvetkov IS, Makarova OV. Alzheimer's Disease and Inflammaging. Vol. 12, *Brain Sciences*. 2022.
 86. Agostinho P, A. Cunha R, Oliveira C. Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des [Internet]*. 11 novembre 2010 [citad 13 maig 2024];16(25):2766-78. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20698820/>
 87. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimers Dement [Internet]*. 1 juny 2016 [citad 5 maig 2024];12(6):719-32. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179961/>
 88. Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, Radu CI, Vladăncenco O,

- Roza E, et al. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1 juny 2022 [citat 9 març 2024];23(11). Disponible a: /pmc/articles/PMC9180653/
89. Heneka MT, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Dewachter I, Walter J, Klockgether T, et al. Focal glial activation coincides with increased BACE1 activation and precedes amyloid plaque deposition in APP[V717I] transgenic mice. *J Neuroinflammation*. 2005;2.
 90. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. Vol. 12, *Alzheimer's and Dementia*. 2016.
 91. Lyman M, Lloyd DG, Ji X, Vizcaychipi MP, Ma D. Neuroinflammation: The role and consequences. Vol. 79, *Neuroscience Research*. 2014.
 92. Mishra A, Kim HJ, Shin AH, Thayer SA. Synapse loss induced by interleukin-1 β requires pre-and post-synaptic mechanisms. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2012;7(3).
 93. Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science* (1979). 2016;352(6286).
 94. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*. 2017;541(7638).
 95. Harry GJ. Microglia during development and aging. Vol. 139, *Pharmacology and Therapeutics*. 2013.
 96. Salter MW, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease. Vol. 23, *Nature Medicine*. 2017.
 97. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Neuroforum*. 2005;11(3).
 98. Tian L, Hui CW, Bisht K, Tan Y, Sharma K, Chen S, et al. Microglia under psychosocial stressors along the aging trajectory: Consequences on neuronal circuits, behavior, and brain diseases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;79.
 99. MacMicking J, Xie QW, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. Vol. 15, *Annual Review of Immunology*. 1997.
 100. García-Revilla J, Alonso-Bellido IM, Burguillos MA, Herrera

- AJ, Espinosa-Oliva AM, Ruiz R, et al. Reformulating Pro-Oxidant Microglia in Neurodegeneration. *J Clin Med*. 17 octubre 2019;8(10):1719.
101. Varin A, Gordon S. Alternative activation of macrophages: Immune function and cellular biology. *Immunobiology*. juliol 2009;214(7):630-41.
 102. Munder M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *Br J Pharmacol*. 14 octubre 2009;158(3):638-51.
 103. Corraliza IM, Soler G, Eichmann K, Modolell M. Arginase induction by suppressors of nitric oxide synthesis (IL-4, IL-10 and PGE2) in murine bone-marrow-derived macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;206(2).
 104. Norden DM, Godbout JP. Review: Microglia of the aged brain: Primed to be activated and resistant to regulation. Vol. 39, *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2013.
 105. Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, et al. A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. *Cell*. 2017;169(7).
 106. Jay TR, Von Saucken VE, Landreth GE. TREM2 in Neurodegenerative Diseases. Vol. 12, *Molecular Neurodegeneration*. 2017.
 107. Jiang T, Tan L, Zhu XC, Zhang QQ, Cao L, Tan MS, et al. Upregulation of TREM2 ameliorates neuropathology and rescues spatial cognitive impairment in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(13).
 108. Thakur S, Dhapola R, Sarma P, Medhi B, Reddy DH. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics. *Inflammation*. 20 febrer 2023;46(1):1-17.
 109. Razani E, Pourbagheri-Sigaroodi A, Safaroghli-Azar A, Zoghi A, Shanaki-Bavarsad M, Bashash D. The PI3K/Akt signaling axis in Alzheimer's disease: a valuable target to stimulate or suppress? Vol. 26, *Cell Stress and Chaperones*. 2021.
 110. Sofroniew M V., Vinters H V. Astrocytes: Biology and pathology. Vol. 119, *Acta Neuropathologica*. 2010.
 111. Pekny M, Pekna M, Messing A, Steinhäuser C, Lee JM, Parpura V, et al. Astrocytes: a central element in neurological disea-

- ses. Vol. 131, *Acta Neuropathologica*. 2016.
112. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, MacVicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. Vol. 468, *Nature*. 2010.
 113. Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res*. 7 desembre 2015;40(12):2583-99.
 114. Pekny M, Wilhelmsson U, Pekna M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis. Vol. 565, *Neuroscience Letters*. 2014.
 115. Liddelow SA, Barres BA. Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential. Vol. 46, *Immunity*. 2017.
 116. Wyss-Coray T, Loike JD, Brionne TC, Lu E, Anankov R, Yan F, et al. Adult mouse astrocytes degrade amyloid- β in vitro and in situ. *Nat Med*. 2003;9(4).
 117. Jo WK, Law ACK, Chung SK. The neglected co-star in the dementia drama: The putative roles of astrocytes in the pathogenesis of major neurocognitive disorders. Vol. 19, *Molecular Psychiatry*. 2014.
 118. Chang L, Munsaka SM, Kraft-Terry S, Ernst T. Magnetic resonance spectroscopy to assess neuroinflammation and neuropathic pain. Vol. 8, *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2013.
 119. Chang NCA, Hung SI, Hwa KY, Kato I, Chen JE, Liu CH, et al. A Macrophage Protein, Ym1, Transiently Expressed during Inflammation Is a Novel Mammalian Lectin. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(20).
 120. Femminella GD, Ninan S, Atkinson R, Fan Z, Brooks DJ, Edison P. Does microglial activation influence hippocampal volume and neuronal function in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;51(4).
 121. Fan Z, Okello AA, Brooks DJ, Edison P. Longitudinal influence of microglial activation and amyloid on neuronal function in Alzheimer's disease. *Brain*. 2015;138(12).
 122. Segura-Aguilar J. A new mechanism for protection of dopaminergic neurons mediated by astrocytes. Vol. 10, *Neural Regeneration Research*. 2015.
 123. L'Episcopo F, Drouin-Ouellet J, Tirolo C, Pulvirenti A, Giugno R, Testa N, et al. GSK-3 β -induced Tau pathology drives

- hippocampal neuronal cell death in Huntington's disease: Involvement of astrocyte-neuron interactions. *Cell Death Dis.* 2016;7(4).
124. Nagele RG, D'Andrea MR, Lee H, Venkataraman V, Wang HY. Astrocytes accumulate A β 42 and give rise to astrocytic amyloid plaques in Alzheimer disease brains. *Brain Res.* 2003;971(2).
 125. Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease-A brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(1).
 126. Solito E, Sastre M. Microglia function in Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 2012;3 FEB.
 127. Cummings J, Fox N. DEFINING DISEASE MODIFYING THERAPY FOR ALZHEIMER'S DISEASE. *J Prev Alzheimers Dis.* 2017;
 128. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Ch  telat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet.* abril 2021;397(10284):1577-90.
 129. Rees TM, Brimijoin S. The role of acetylcholinesterase in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Drugs of Today.* 2003;39(1):75.
 130. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). Vol. 20, *Molecular Medicine Reports.* 2019.
 131. Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(3).
 132. Dooley M, Lamb HM. Donepezil. A review of its use in Alzheimer's disease. Vol. 16, *Drugs and Aging.* 2000.
 133. Kornhuber J, Weller M. Psychotogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism: Implications for neuroprotective pharmacotherapy. *Biol Psychiatry.* 1997;41(2).
 134. Sonkusare SK, Kaul CL, Ramarao P. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders - Memantine, a new hope. Vol. 51, *Pharmacological Research.* 2005.
 135. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist - A review of preclinical data. Vol. 38, *Neuropharmacology.* 1999.
 136. Kornhuber J, Bormann J, H  bers M, Rusche K, Riederer P. Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding

- site of the NMDA-receptor-gated ion channel: a human post-mortem brain study. *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology*. 1991;206(4).
137. Doraiswamy PM. Alzheimer's disease and the glutamate NMDA receptor. *Psychopharmacol Bull*. 2003;37(2).
 138. Lupp A, Kerst S, Karge E. Evaluation of possible pro- or antioxidative properties and of the interaction capacity with the microsomal cytochrome P450 system of different NMDA-receptor ligands and of taurine in vitro. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2003;54(5-6).
 139. Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: Implications for neurodegenerative disorders. Vol. 11, *Nature Reviews Neuroscience*. 2010.
 140. Lipton SA. Failures and Successes of NMDA Receptor Antagonists: Molecular Basis for the Use of Open-Channel Blockers like Memantine in the Treatment of Acute and Chronic Neurologic Insults. *NeuroRx*. 2004;1(1).
 141. Hubsher G, Haider M, Okun MS. Amantadine: The journey from fighting flu to treating Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(14).
 142. Marvanová M, Lakso M, Pirhonen J, Nawa H, Wong G, Castrén E. The neuroprotective agent memantine induces brain-derived neurotrophic factor and trkB receptor expression in rat brain. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2001;18(3).
 143. Xia P, Chen HSV, Zhang D, Lipton SA. Memantine preferentially blocks extrasynaptic over synaptic NMDA receptor currents in hippocampal autapses. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(33).
 144. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia, results of the 9M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). En: *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1999.
 145. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: A pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(5).
 146. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019.

147. Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(2).
148. Herrmann N, Li A, Lanctôt K. Memantine in dementia: A review of the current evidence. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(5).
149. Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP. A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. Vol. 15, *Nature Reviews Neurology*. 2019.
150. Tagliavini F, Tiraboschi P, Federico A. Alzheimer's disease: the controversial approval of Aducanumab. Vol. 42, *Neurological Sciences*. 2021.
151. Mullard A. FDA approval for Biogen's aducanumab sparks Alzheimer disease firestorm. Vol. 20, *Nature reviews. Drug discovery*. 2021.
152. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. settembre 2023;10(3):362-77.
153. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(4).
154. Iyaswamy A, Wang X, Krishnamoorthi S, Kaliamoorthy V, Sreenivasmurthy SG, Kumar Durairajan SS, et al. Theranostic F-SLOH mitigates Alzheimer's disease pathology involving TFEB and ameliorates cognitive functions in Alzheimer's disease models. *Redox Biol*. maig 2022;51:102280.
155. Farlow M, Arnold SE, van Dyck CH, Aisen PS, Snider BJ, Porsteinsson AP, et al. Safety and biomarker effects of solanezumab in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 7 juliol 2012;8(4):261-71.
156. Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 25 gener 2018;378(4):321-30.
157. Burstein AH, Grimes I, Galasko DR, Aisen PS, Sabbagh M, Mjalli AM. Effect of TTP488 in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *BMC Neurol*. 15 desembre 2014;14(1):12.

158. Cummings JL, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Leisgang-Osse AM, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2025. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 3 abril 2025;11(2).
159. Scarmeas N. Physical Activity, Diet, and Risk of Alzheimer Disease. *JAMA*. 12 agost 2009;302(6):627.
160. Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, Selzler KJ, Bragg SM, Andersen SW, et al. Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The AMARANTH and DAYBREAK-ALZ Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2020;77(2).
161. Sperling R, Henley D, Aisen PS, Raman R, Donohue MC, Ernstrom K, et al. Findings of Efficacy, Safety, and Biomarker Outcomes of Atabecestat in Preclinical Alzheimer Disease: A Truncated Randomized Phase 2b/3 Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(3).
162. Kumalo HM, Soliman ME. A comparative molecular dynamics study on BACE1 and BACE2 flap flexibility. *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 2016;36(5).
163. Hur JY. γ -Secretase in Alzheimer's disease. Vol. 54, *Experimental and Molecular Medicine*. 2022.
164. Darvesh S, Hopkins DA, Geula C. Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(2).
165. Rajasekaran K, Todorovic M, Kapur J. Calcium-permeable AMPA receptors are expressed in a rodent model of status epilepticus. *Ann Neurol*. 2012;72(1).
166. Kwak S, Weiss JH. Calcium-permeable AMPA channels in neurodegenerative disease and ischemia. Vol. 16, *Current Opinion in Neurobiology*. 2006.
167. Russo AF, Hay DL. CGRP PHYSIOLOGY, PHARMACOLOGY, AND THERAPEUTIC TARGETS: MIGRAINE AND BEYOND. Vol. 103, *Physiological Reviews*. 2023.
168. Heckman PRA, Blokland A, Ramaekers J, Prickaerts J. PDE and cognitive processing: Beyond the memory domain. Vol. 119, *Neurobiology of Learning and Memory*. 2015.
169. van der Staay FJ, Rutten K, Bärfacker L, DeVry J, Erb C, Heckroth H, et al. The novel selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691 improves learning and memory in rodents. *Neuropharmacology*. octubre 2008;55(5):908-18.

170. Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. *Auton Autacoid Pharmacol.* 19 juliol 2006;26(3):219-33.
171. FISHER A, MICHAELSON DM, BRANDEIS R, HARING R, CHAPMAN S, PITTEL Z. M1 Muscarinic Agonists as Potential Disease-Modifying Agents in Alzheimer's Disease: Rationale and Perspectives. *Ann N Y Acad Sci.* 25 desembre 2000;920(1):315-20.
172. Samadi A, Estrada M, Pérez C, Rodríguez-Franco MI, Iriepa I, Moraleda I, et al. Pyridonepezils, new dual AChE inhibitors as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease: Synthesis, biological assessment, and molecular modeling. *Eur J Med Chem.* 2012;57.
173. Gómez-Isla T, Frosch MP. Lesions without symptoms: understanding resilience to Alzheimer disease neuropathological changes. *Nat Rev Neurol.* 24 juny 2022;18(6):323-32.
174. Engmann O, Giese KP. Crosstalk between Cdk5 and GSK3 β : Implications for Alzheimer's disease. Vol. 2, *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2009.
175. Lovestone S, Boada M, Dubois B, Hüll M, Rinne JO, Huppertz HJ, et al. A Phase II Trial of Tideglusib in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 3 març 2015;45(1):75-88.
176. Prado-Prado F, Garcia I. Review of Theoretical Studies for Prediction of Neurodegenerative Inhibitors. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* 1 maig 2012;12(6):452-66.
177. Yang C, Su C, Iyaswamy A, Krishnamoorthi SK, Zhu Z, Yang S, et al. Celastrol enhances transcription factor EB (TFEB)-mediated autophagy and mitigates Tau pathology: Implications for Alzheimer's disease therapy. *Acta Pharm Sin B.* abril 2022;12(4):1707-22.
178. Iyaswamy A, Thakur A, Guan XJ, Krishnamoorthi S, Fung TY, Lu K, et al. Fe65-engineered neuronal exosomes encapsulating corynoxine-B ameliorate cognition and pathology of Alzheimer's disease. *Signal Transduct Target Ther.* 23 octubre 2023;8(1):404.
179. Krishnamoorthi S, Iyaswamy A, Sreenivasmurthy SG, Thakur A, Vasudevan K, Kumar G, et al. PPAR α Ligand Caudatin Improves Cognitive Functions and Mitigates Alzheimer's Disease Defects By Inducing Autophagy in Mice Models. *Journal of*

- Neuroimmune Pharmacology. 8 settembre 2023;18(3):509-28.
180. Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Efficacy of PPAR- γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. settembre 2011;32(9):1626-33.
 181. Maher-Edwards G, Zvartau-Hind M, Hunter AJ, Gold M, Hopton G, Jacobs G, et al. Double-Blind, Controlled Phase II Study of a 5-HT₆ Receptor Antagonist, SB-742457, in Alzheimers Disease. *Curr Alzheimer Res*. 1 agosto 2010;7(5):374-85.
 182. Maher-Edwards G, Zvartau-Hind M, Hunter AJ, Gold M, Hopton G, Jacobs G, et al. Double-Blind, Controlled Phase II Study of a 5-HT₆ Receptor Antagonist, SB-742457, in Alzheimers Disease. *Curr Alzheimer Res*. 1 agosto 2010;7(5):374-85.
 183. Wilkinson D, Windfeld K, Colding-Jørgensen E. Safety and efficacy of idalopirdine, a 5-HT₆ receptor antagonist, in patients with moderate Alzheimer's disease (LADDER): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. novembre 2014;13(11):1092-9.
 184. Thomson SJ, Askari A, Bishop-Bailey D. Anti-inflammatory effects of epoxyeicosatrienoic acids. Vol. 2012, *International Journal of Vascular Medicine*. 2012.
 185. Larsen BT, Gutterman DD, Hatoum OA. Emerging role of epoxyeicosatrienoic acids in coronary vascular function. Vol. 36, *European Journal of Clinical Investigation*. 2006.
 186. Inceoglu B, Zolkowska D, Yoo HJ, Wagner KM, Yang J, Hackett E, et al. Epoxy fatty acids and inhibition of the soluble epoxide hydrolase selectively modulate GABA mediated neurotransmission to delay onset of seizures. *PLoS One*. 2013;8(12).
 187. Newman JW, Morisseau C, Hammock BD. Epoxide hydrolases: Their roles and interactions with lipid metabolism. Vol. 44, *Progress in Lipid Research*. 2005.
 188. Morisseau C, Hammock BD. Impact of soluble epoxide hydrolase and epoxyeicosanoids on human health. Vol. 53, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2013.
 189. Sura P, Sura R, Enayetallah AE, Grant DF. Distribution and expression of soluble epoxide hydrolase in human brain. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2008;56(6).
 190. Codony S, Calvó-Tusell C, Valverde E, Osuna S, Morisseau C, Loza MI, et al. From the Design to the in Vivo Evaluation of Benzohomoadamantane-Derived Soluble Epoxide Hydrolase

- Inhibitors for the Treatment of Acute Pancreatitis. *J Med Chem.* 2021;64(9).
191. Zarriello S, Tuazon JP, Corey S, Schimmel S, Rajani M, Gorsky A, et al. Humble beginnings with big goals: Small molecule soluble epoxide hydrolase inhibitors for treating CNS disorders. *Prog Neurobiol. gener* 2019;172:23-39.
 192. Tang C, Border JJ, Zhang H, Gregory A, Bai S, Fang X, et al. Inhibition of Soluble Epoxide Hydrolase Ameliorates Cerebral Blood Flow Autoregulation and Cognition in Alzheimer's Disease and Diabetes-Related Dementia Rat Models. 2024.
 193. Imig JD. Epoxides and soluble epoxide hydrolase in cardiovascular physiology. *Physiol Rev.* 2012;92(1).
 194. Pallàs M, Vázquez S, Sanfeliu C, Galdeano C, Griñán-Ferré C. Soluble epoxide hydrolase inhibition to face neuroinflammation in parkinson's disease: A new therapeutic strategy. Vol. 10, *Biomolecules.* 2020.
 195. Griñán-Ferré C, Companys-Aleman J, Jarné-Ferrer J, Codony S, González-Castillo C, Ortuño-Sahagún D, et al. Article inhibition of soluble epoxide hydrolase ameliorates phenotype and cognitive abilities in a murine model of niemann pick type c disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7).
 196. Wang D, DuBois RN. Epoxyeicosatrienoic acids: A double-edged sword in cardiovascular diseases and cancer. Vol. 122, *Journal of Clinical Investigation.* 2012.
 197. Jung F, Schulz C, Blaschke F, Muller DN, Mrowietz C, Franke RP, et al. Effect of cytochrome P450-dependent epoxyeicosanoids on Ristocetin-induced thrombocyte aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 26 desembre 2012;52(2-4):403-16.
 198. Rand AA, Barnych B, Morisseau C, Cajka T, Lee KSS, Panigrahy D, et al. Cyclooxygenase-derived proangiogenic metabolites of epoxyeicosatrienoic acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 25 abril 2017;114(17):4370-5.
 199. Prakash R, Carmichael ST. Blood-brain barrier breakdown and neovascularization processes after stroke and traumatic brain injury. *Curr Opin Neurol.* desembre 2015;28(6):556-64.
 200. Poli G, Corda E, Martino PA, Dall'Ara P, Bareggi SR, Bondiolotti G, et al. Therapeutic activity of inhibition of the soluble epoxide hydrolase in a mouse model of scrapie. *Life Sci.* juny 2013;92(23):1145-50.

201. Ren Q, Ma M, Ishima T, Morisseau C, Yang J, Wagner KM, et al. Gene deficiency and pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase confers resilience to repeated social defeat stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 29 març 2016;113(13).
202. Wingo AP, Liu Y, Gerasimov ES, Gockley J, Logsdon BA, Duong DM, et al. Integrating human brain proteomes with genome-wide association data implicates new proteins in Alzheimer's disease pathogenesis. *Nat Genet*. 28 febrer 2021;53(2):143-6.
203. Kuo YM, Hsu PC, Hung CC, Hu YY, Huang YJ, Gan YL, et al. Soluble Epoxide Hydrolase Inhibition Attenuates Excitotoxicity Involving 14,15-Epoxyeicosatrienoic Acid-Mediated Astrocytic Survival and Plasticity to Preserve Glutamate Homeostasis. *Mol Neurobiol*. 1 desembre 2019;56(12):8451-74.
204. Yuan L, Liu J, Dong R, Zhu J, Tao C, Zheng R, et al. 14,15-epoxyeicosatrienoic acid promotes production of brain derived neurotrophic factor from astrocytes and exerts neuroprotective effects during ischaemic injury. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 6 desembre 2016;42(7):607-20.
205. Griñán-Ferré C, Codony S, Pujol E, Yang J, Leiva R, Escolano C, et al. Pharmacological Inhibition of Soluble Epoxide Hydrolase as a New Therapy for Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4).
206. Codony S, Pujol E, Pizarro J, Feixas F, Valverde E, Loza MI, et al. 2-Oxaadamant-1-yl Ureas as Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors: *In Vivo* Evaluation in a Murine Model of Acute Pancreatitis. *J Med Chem*. 10 setembre 2020;63(17):9237-57.
207. Luo A, Wu Z, Li S, McReynolds CB, Wang D, Liu H, et al. The soluble epoxide hydrolase inhibitor TPPU improves comorbidity of chronic pain and depression via the AHR and TSPO signaling. *J Transl Med*. 2023;21(1).
208. Ma M, Ren Q, Fujita Y, Ishima T, Zhang JC, Hashimoto K. Effects of AS2586114, a soluble epoxide hydrolase inhibitor, on hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice after administration of phencyclidine. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;110.
209. Taguchi N, Nakayama S, Tanaka M. Single administration of soluble epoxide hydrolase inhibitor suppresses neuroinflammation and improves neuronal damage after cardiac arrest in mice.

- Neurosci Res. 2016;111.
210. Jarne-Ferrer J, Sánchez J, Codony S, Schneider M, Müller CE, Sanfeliu C, et al. Novel Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitor: Toward Regulatory Preclinical Studies. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 14 febrer 2025;8(2):533-42.
 211. Ávila-Villanueva M, Marcos Dolado A, Gómez-Ramírez J, Fernández-Blázquez M. Brain Structural and Functional Changes in Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. Vol. 13, *Frontiers in Psychology.* 2022.
 212. Baddeley A, Della Sala S, Spinnler H. The two-component hypothesis of memory deficit in Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1991;13(2).
 213. Chang LH, Lin HC, Huang SS, Chen IC, Chu KW, Chih CL, et al. Blockade of soluble epoxide hydrolase attenuates post-ischemic neuronal hyperexcitation and confers resilience against stroke with TrkB activation. *Sci Rep.* 8 gener 2018;8(1):118.
 214. Wagner KM, Yang J, Morisseau C, Hammock BD. Soluble Epoxide Hydrolase Deletion Limits High-Fat Diet-Induced Inflammation. *Front Pharmacol.* 17 desembre 2021;12.
 215. Codony S, Entrena JM, Calvó-Tusell C, Jora B, González-Cano R, Osuna S, et al. Synthesis, in Vitro Profiling, and in Vivo Evaluation of Benzohomoadamantane-Based Ureas for Visceral Pain: A New Indication for Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors. *J Med Chem.* 2022;65(20).
 216. Vázquez S, Codony S, Entrena JM, Jora B, González-Cano R, Loza MI, et al. Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors: Design, Synthesis, in vitro Profiling and in vivo Evaluation in Murine Models of Pain . *The FASEB Journal.* 2022;36(S1).
 217. Jarne-Ferrer J GFCJBCSMLRCCMGDPBAVSPM. Soluble Epoxide Hydrolase Inhibition Improves Alzheimer's Disease Hallmarks: Correlation with Peripheral Inflammation and Gut Microbiota Modulation. *Aging Dis.* 2025;
 218. Griñán-Ferré C, Jarné-Ferrer J, Bellver-Sanchís A, Codony S, Puigoriol-Illamola D, Sanfeliu C, et al. Novel molecular mechanism driving neuroprotection after soluble epoxide hydrolase inhibition: Insights for Alzheimer's disease therapeutics. *CNS Neurosci Ther.* 31 abril 2024;30(4).
 219. Lee H Te, Lee KI, Chen CH, Lee TS. Genetic deletion of soluble epoxide hydrolase delays the progression of Alzheimer's

- disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1).
220. Ghosh A, Comerota MM, Wan D, Chen F, Propson NE, Hwang SH, et al. An epoxide hydrolase inhibitor reduces neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2020;12(573).
 221. Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang HL. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Mol Neurobiol* [Internet]. 1 desembre 2020 [citad 20 maig 2024];57(12):5026-43. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32829453/>
 222. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2017 [citad 20 maig 2024];58(1):1-15. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28372330/>
 223. Solanki R, Karande A, Ranganathan P. Emerging role of gut microbiota dysbiosis in neuroinflammation and neurodegeneration. *Front Neurol* [Internet]. 2023 [citad 19 maig 2024];14. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40225576/>
 224. Bettcher BM, Tansey MG, Dorothée G, Heneka MT. Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer disease — a research prospectus. *Nature Reviews Neurology* 2021 17:11 [Internet]. 14 setembre 2021 [citad 28 gener 2024];17(11):689-701. Disponible a: <https://www.nature.com/articles/s41582-021-00549-x>
 225. Di Benedetto G, Burgaletto C, Bellanca CM, Munafò A, Bernardini R, Cantarella G. Role of Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: From Neuroinflammation to Ca²⁺ Homeostasis Dysregulation. Vol. 11, *Cells*. 2022.
 226. Lai KSP, Liu CS, Rau A, Lanctôt KL, Köhler CA, Pakosh M, et al. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of 175 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. octubre 2017;88(10):876-82.
 227. Shen L, Liao L, Chen C, Guo Y, Song D, Wang Y, et al. Proteomics Analysis of Blood Serums from Alzheimer's Disease Patients Using iTRAQ Labeling Technology. *Journal of Alzheimer's Disease*. 12 gener 2017;56(1):361-78.
 228. Kim MS, Kim Y, Choi H, Kim W, Park S, Lee D, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. *Gut* [Internet]. 1 febrer

- 2020 [citat 3 febrer 2024];69(2):283-94. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31471351/>
229. Wang Q, Jia D, He J, Sun Y, Qian Y, Ge Q, et al. *Lactobacillus Intestinalis* Primes Epithelial Cells to Suppress Colitis-Related Th17 Response by Host-Microbe Retinoic Acid Biosynthesis. *Advanced Science*. 20 desembre 2023;10(36).
 230. Iljazovic A, Roy U, Gálvez EJC, Lesker TR, Zhao B, Gronow A, et al. Perturbation of the gut microbiome by *Prevotella* spp. enhances host susceptibility to mucosal inflammation. *Mucosal Immunol. gener 2021*;14(1):113-24.
 231. Lim EY, Song EJ, Kim JG, Jung SY, Lee SY, Shin HS, et al. *Lactobacillus intestinalis* YT2 restores the gut microbiota and improves menopausal symptoms in ovariectomized rats. *Benef Microbes*. 11 octubre 2021;12(5):503-16.
 232. Chang HW, Lee EM, Wang Y, Zhou C, Pruss KM, Henrissat S, et al. *Prevotella copri* and microbiota members mediate the beneficial effects of a therapeutic food for malnutrition. *Nat Microbiol*. 19 març 2024;9(4):922-37.
 233. Heeney DD, Gareau MG, Marco ML. Intestinal *Lactobacillus* in health and disease, a driver or just along for the ride? *Curr Opin Biotechnol*. febrer 2018;49:140-7.
 234. Leite AZ, Rodrigues N de C, Gonzaga MI, Paiolo JCC, de Souza CA, Stefanutto NAV, et al. Detection of Increased Plasma Interleukin-6 Levels and Prevalence of *Prevotella copri* and *Bacteroides vulgatus* in the Feces of Type 2 Diabetes Patients. *Front Immunol*. 15 setembre 2017;8.
 235. Murga-Garrido SM, Orbe-Orihuela YC, Díaz-Benítez CE, Castañeda-Márquez AC, Cornejo-Granados F, Ochoa-Leyva A, et al. Alterations of the Gut Microbiome Associated to Methane Metabolism in Mexican Children with Obesity. *Children*. 24 gener 2022;9(2):148.
 236. Momtazmanesh S, Perry G, Rezaei N. Toll-like receptors in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol*. novembre 2020;348:577362.
 237. Xie J, Górlé N, Vandendriessche C, Van Imschoot G, Van Wonterghe E, Van Cauwenberghe C, et al. Low-grade peripheral inflammation affects brain pathology in the AppNL-G-Fmouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 7 desembre 2021;9(1):163.

238. Shukla PK, Delotterie DF, Xiao J, Pierre JF, Rao R, McDonald MP, et al. Alterations in the Gut-Microbial-Inflammasome-Brain Axis in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Cells*. 1 abril 2021;10(4):779.
239. Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, Gandal MJ, Wang B, Kim YM, et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*. maig 2019;177(6):1600-1618.e17.
240. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):133-48.
241. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):133-48.
242. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 1 juliol 2015;18(7):965-77.
243. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 12 juny 2013;18(6):666-73.
244. Kim MS, Kim Y, Choi H, Kim W, Park S, Lee D, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. *Gut*. 2020;69(2).
245. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Vol. 13, *Nature Reviews Neuroscience*. 2012.
246. Amaral FA, Sachs D, Costa V V., Fagundes CT, Cisalpino D, Cunha TM, et al. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(6).
247. Berer K, Mues M, Koutrolos M, AlRasbi Z, Boziki M, Johner C, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*. 2011;479(7374).
248. Cammann D, Lu Y, Cummings MJ, Zhang ML, Cue JM, Do J, et al. Genetic correlations between Alzheimer's disease and gut microbiome genera. *Sci Rep*. 2023;13(1).
249. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG,

- Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167(6).
250. Vuong HE, Hsiao EY. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. Vol. 81, *Biological Psychiatry*. 2017.
251. Vasilopoulou F, Rodríguez-Arévalo S, Bagán A, Escolano C, Griñán-Ferré C, Pallàs M. Disease-modifying treatment with I2 imidazoline receptor ligand LSL60101 in an Alzheimer's disease mouse model: a comparative study with donepezil. *Br J Pharmacol*. 2021;178(15).
252. Van Dam D, Coen K, De Deyn P. Ibuprofen modifies cognitive disease progression in an Alzheimer's mouse model. *Journal of Psychopharmacology*. 28 març 2010;24(3):383-8.
253. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. En: Birks J, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
254. Yan Q, Zhang J, Liu H, Babu-Khan S, Vassar R, Biere AL, et al. Anti-Inflammatory Drug Therapy Alters β -Amyloid Processing and Deposition in an Animal Model of Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*. 20 agost 2003;23(20):7504-9.
255. Márquez Loza A, Elias V, Wong CP, Ho E, Bermudez M, Magnusson KR. Effects of ibuprofen on cognition and NMDA receptor subunit expression across aging. *Neuroscience*. març 2017;344:276-92.
256. Agostinho P, A. Cunha R, Oliveira C. Neuroinflammation, Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimers Disease. *Curr Pharm Des*. 2012;16(25).



REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA