

# CUIDE SU CEREBRO PARA ALEJAR EL ALZHEIMER

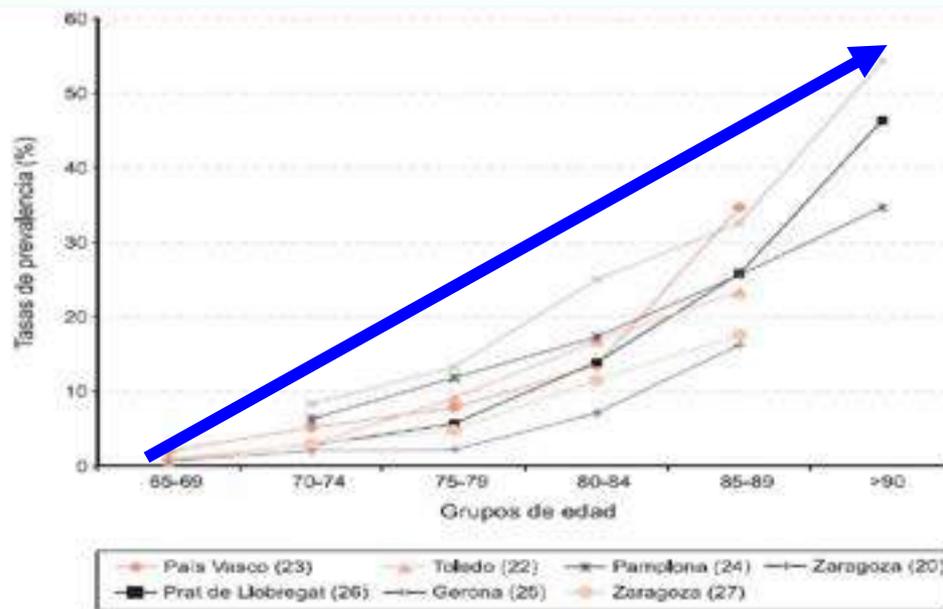
Zarautz, nov 21



Gurutz Linazasoro



# ENF. DE ALZHEIMER: EL GRAN RETO



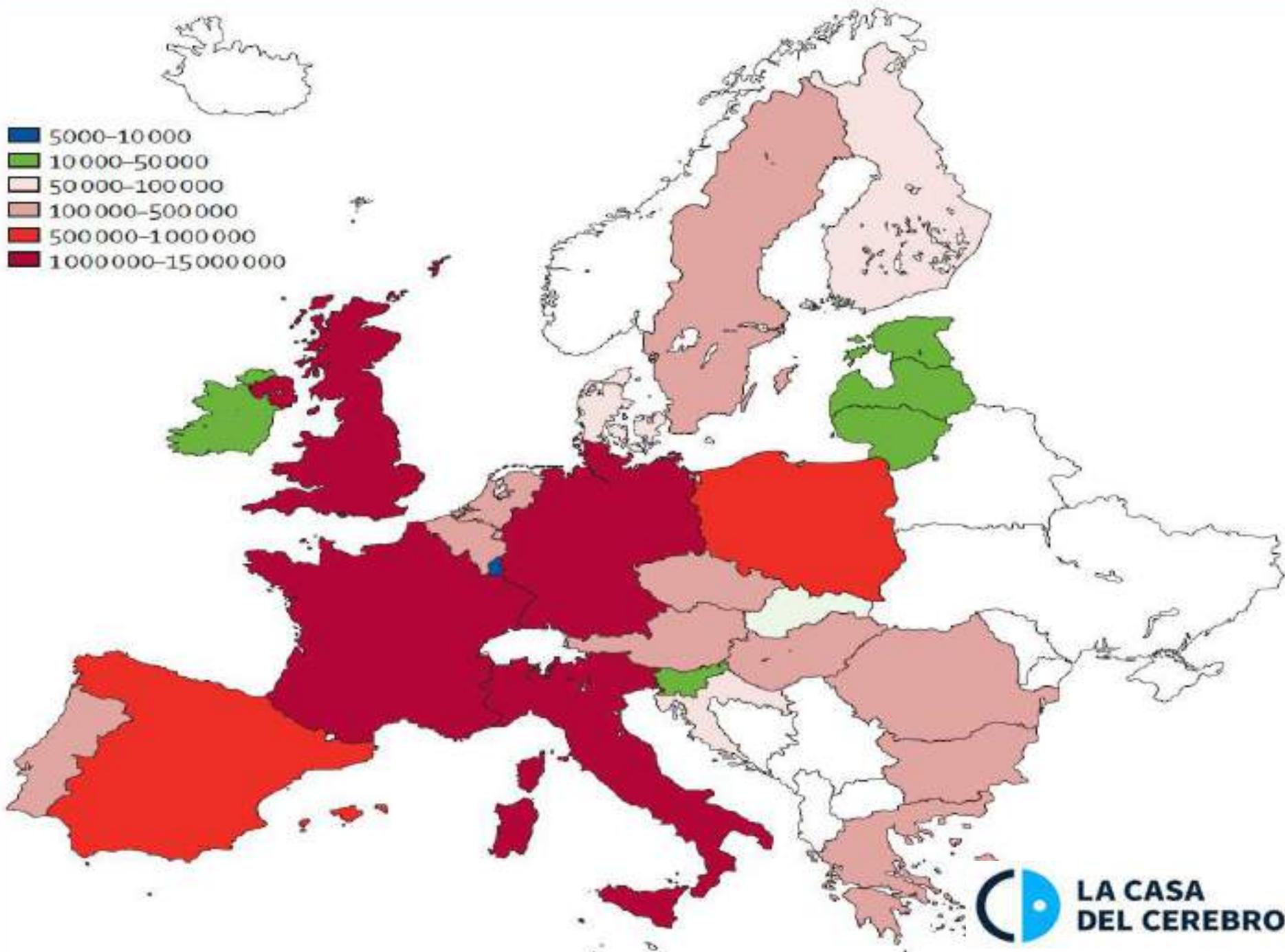
1 EA/70 seg en USA y EU. 1 EA/3 horas en Gipuzkoa

818 billones de \$: Coste mundial en 2015. 1% del PIB. 1 trillón de \$ de coste para 2050 en USA.

11.000 casos en Gipuzkoa. 35.000 €/año/caso.

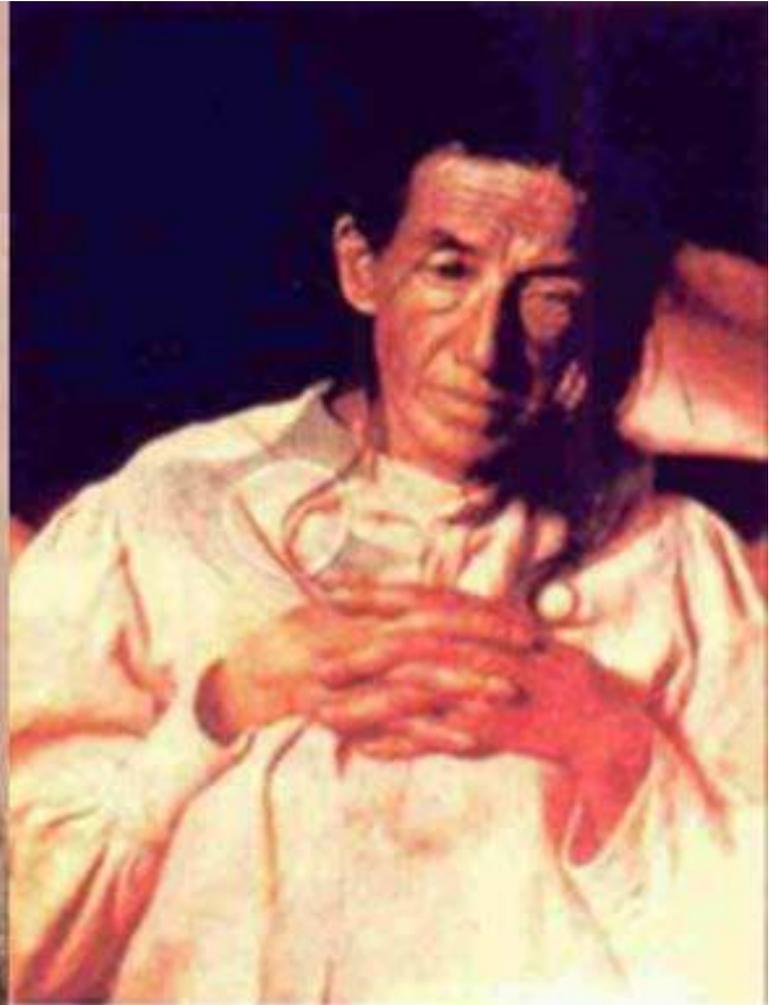


- 5000-10000
- 10000-50000
- 50000-100000
- 100000-500000
- 500000-1000000
- 1000000-15000000





**Alois Alzheimer**

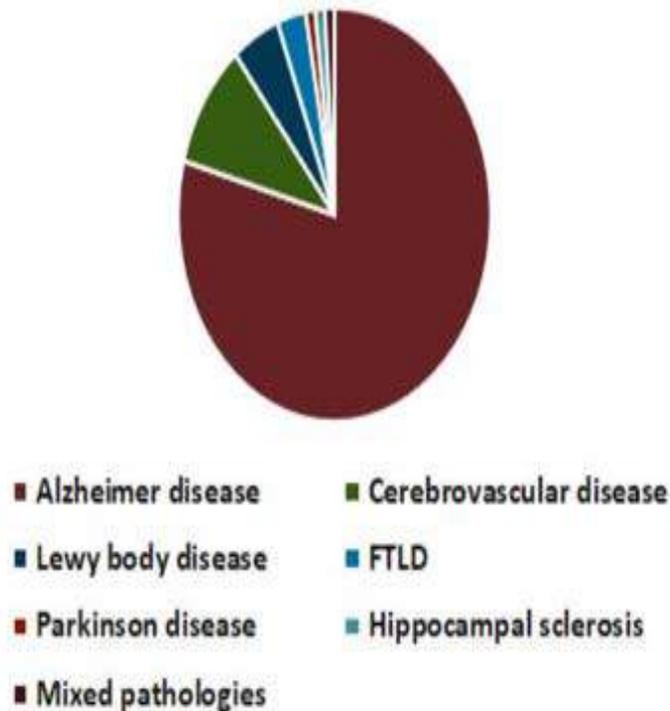


Augusta D. Fotografía: Dr. Konrad Maurer.  
Universidad Johann Wolfgang Goethe, Alemania.

**Auguste Deter**

# Introduction: Causes of Senile Dementia

Causes of Dementia



## Symptoms of dementia:

- Difficulty with
    - Memory
    - Language
    - Problem solving
    - Other thinking skills that affect ability to perform everyday activities
- Toma de decisiones  
Orientación  
Emociones y conducta  
Cálculo, praxias

**Con nivel de conciencia normal**

# Hallmarks of Alzheimer's disease

Healthy

Alzheimer's disease

Normal neuron



Amyloid plaque



Tau proteins



Normal microtubule

Tau proteins



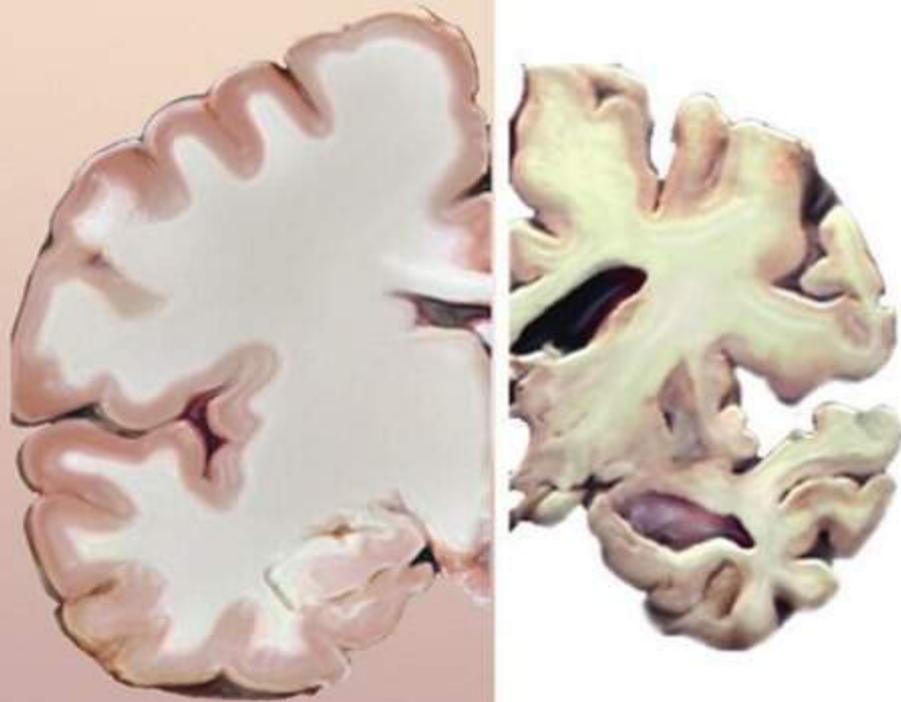
The microtubules disintegrate

a. *Alzheimer's Dement.* 2020;16:391-460

b. Serrano-Pozo A, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1:a006189.

Healthy Brain

Severe Alzheimer Disease

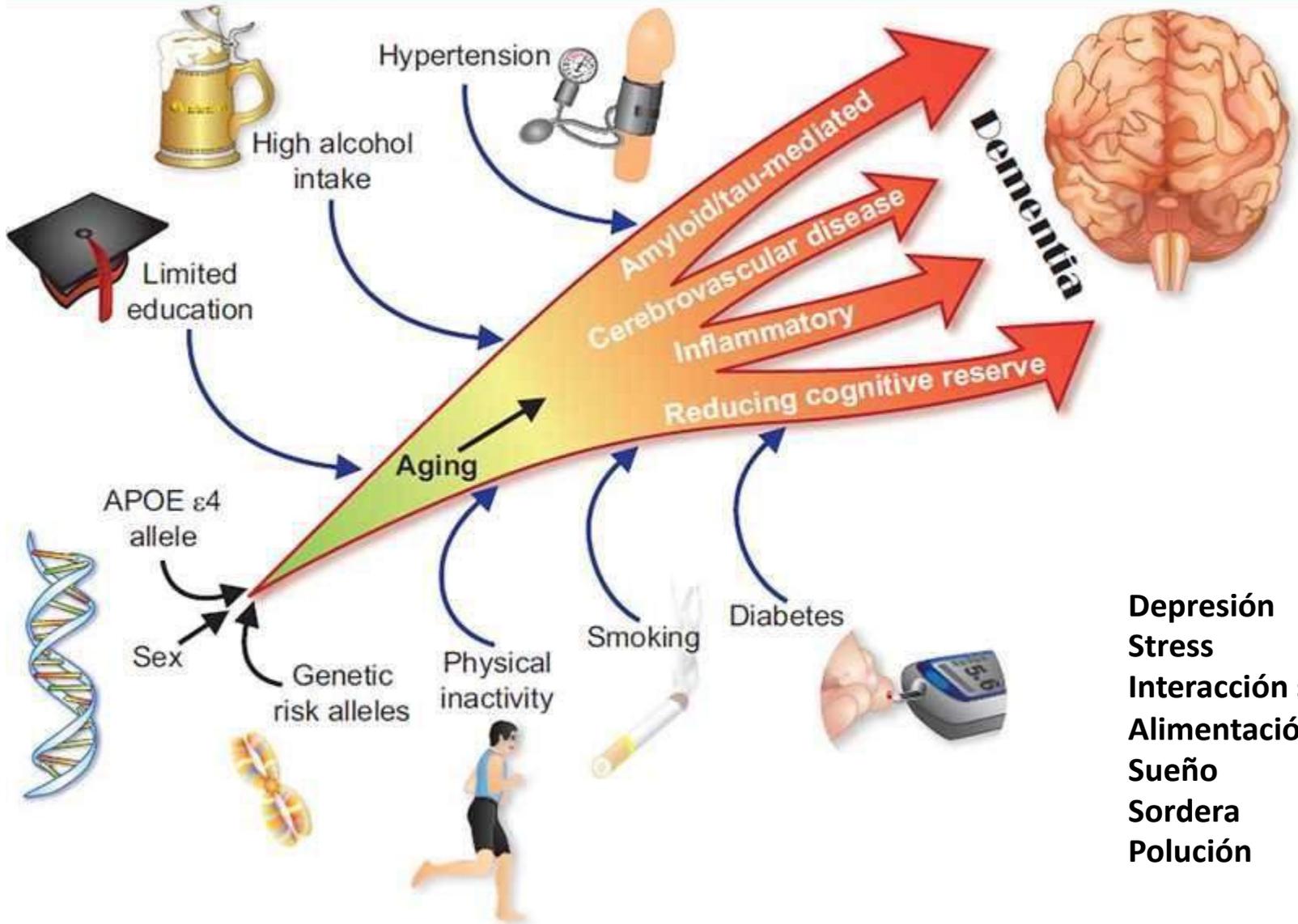


# Idea actual sobre la EA

- Es una enfermedad asociada al envejecimiento.
- Su prevalencia va en aumento porque cada vez vivimos más.
- Poco se puede hacer por prevenirla.

# Principales factores de riesgo

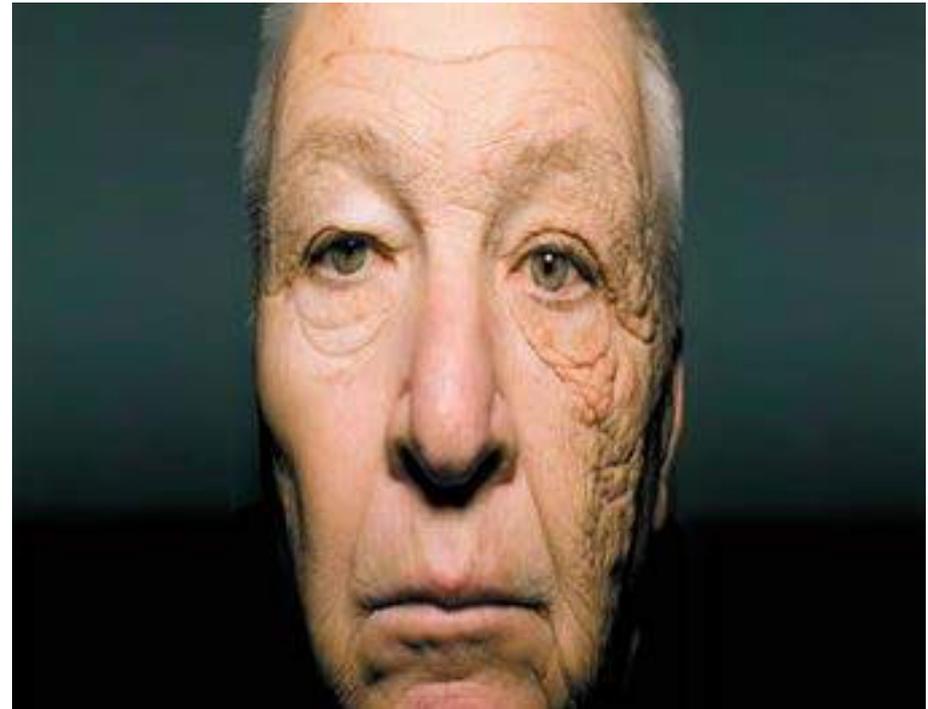
- **Genética**
  - Genes deterministas (APP, PSEN1 y 2)
  - Genes de susceptibilidad
    - ApoE  $\epsilon 4/\epsilon 4$  y ApoE  $\epsilon 2/\epsilon 2$
  - Familias escandinavas: Mutaciones en gen APP
- **Edad avanzada**
- **Factores de riesgo vascular**
- **Estilo de vida**



- Depresión
- Stress
- Interacción social
- Alimentación
- Sueño
- Sordera
- Polución

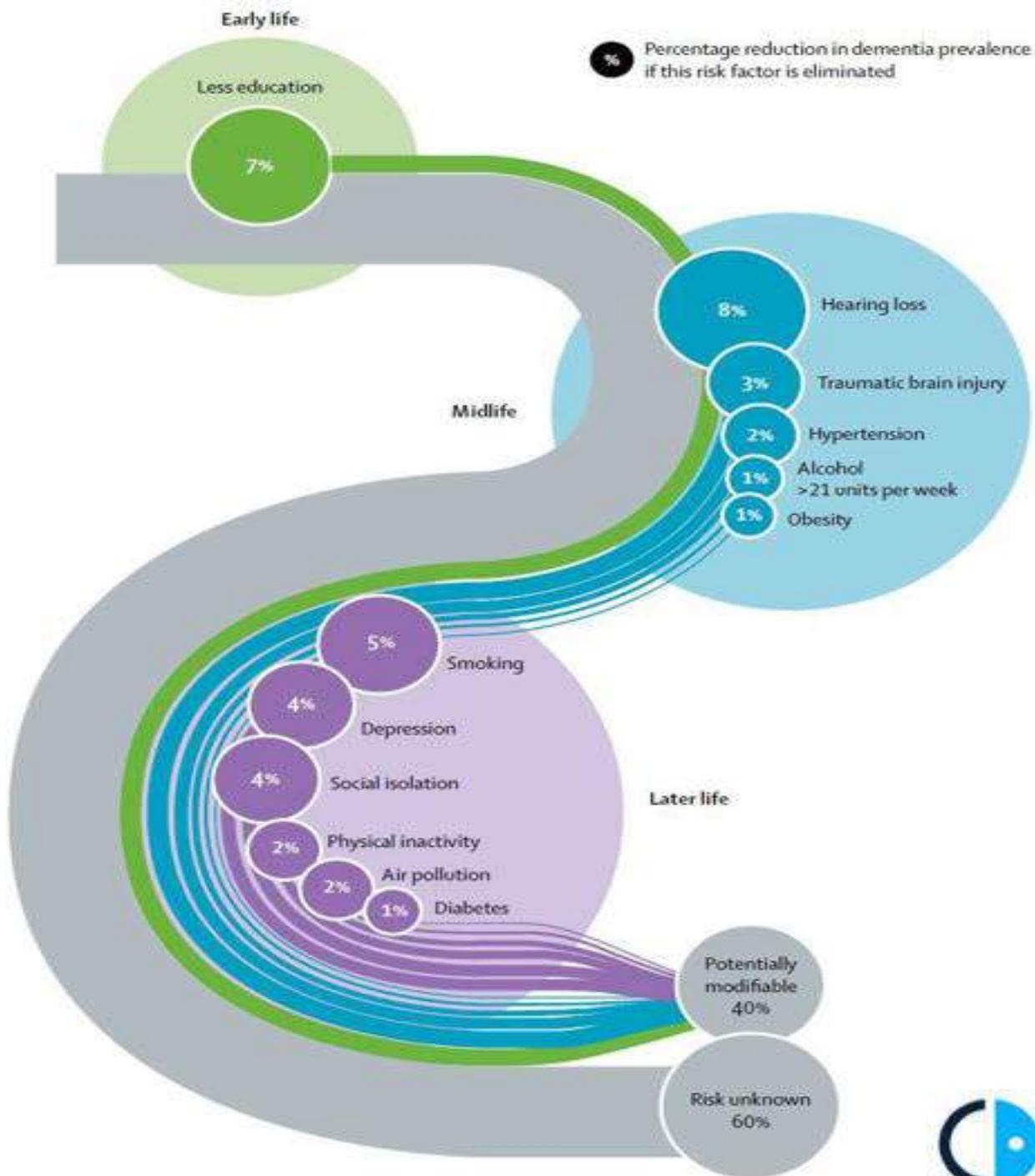
# ¿Se puede intervenir sobre el envejecimiento?

- Envejecimiento activo
- Fármacos senolíticos
  - Telomerasa: Resveratrol,...
  - Rapamicina
  - Metformina
- Restricción calórica
- Transfusión de sangre joven
- Trasplante de ovarios
- Terapia génica



# Dos tipos de prevención

- **Población general**
- Población en riesgo

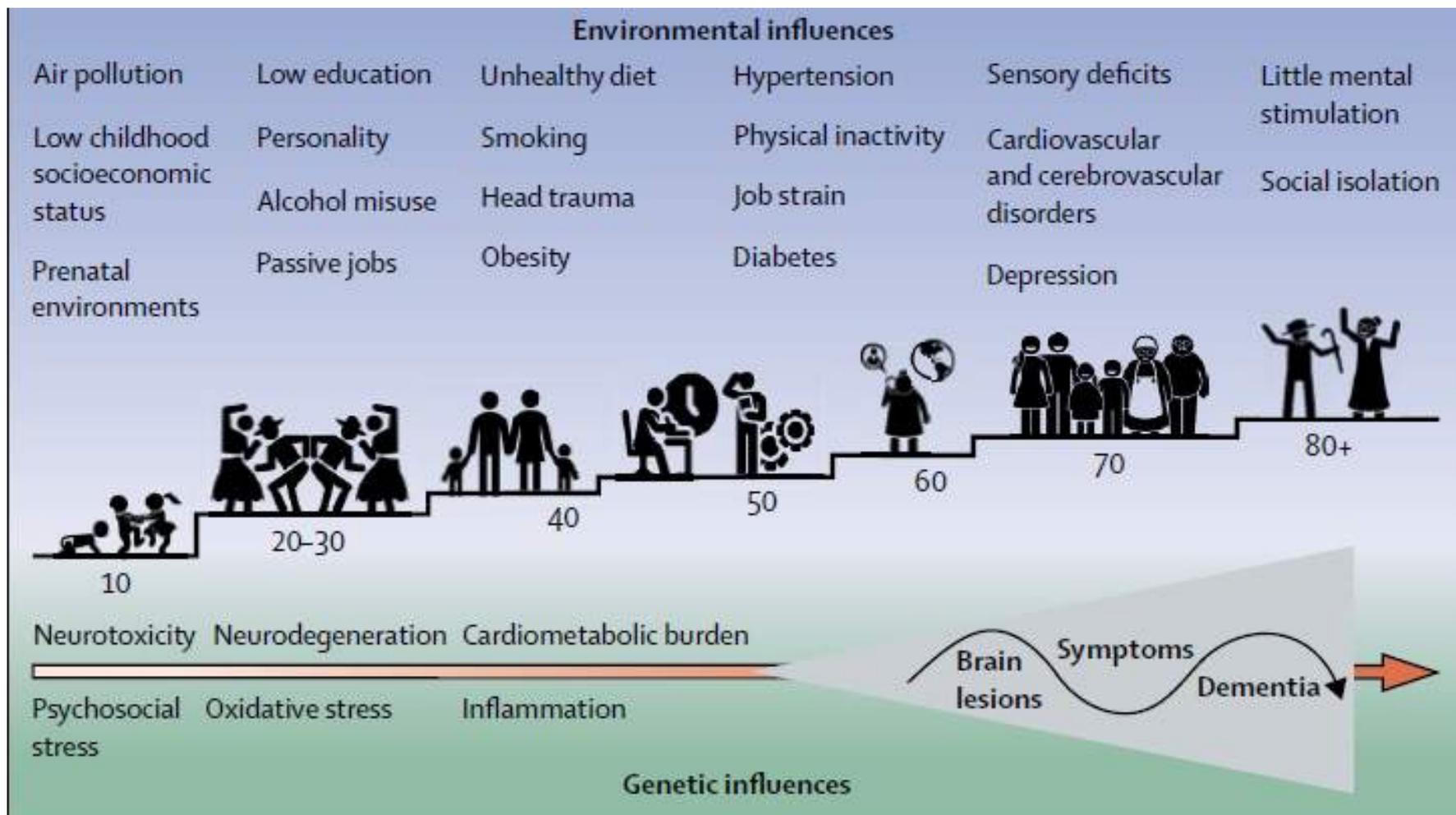


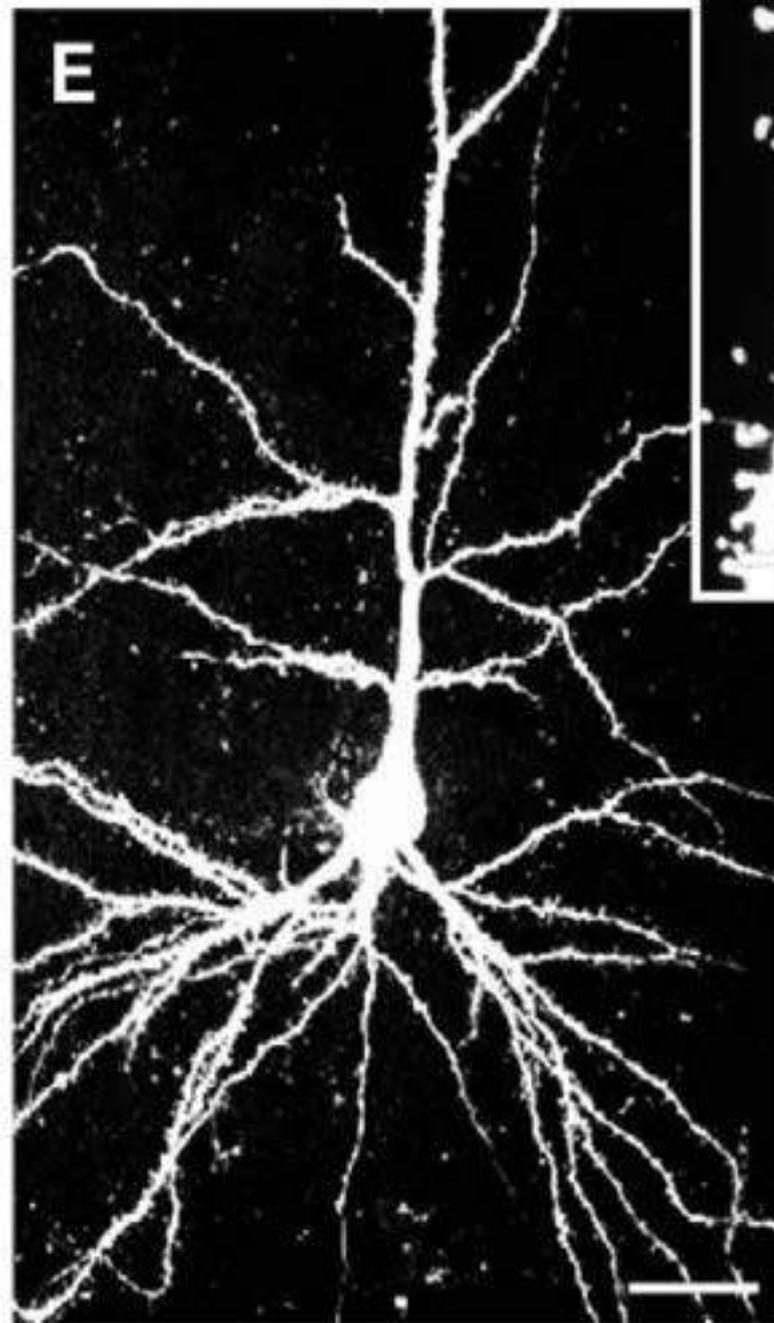
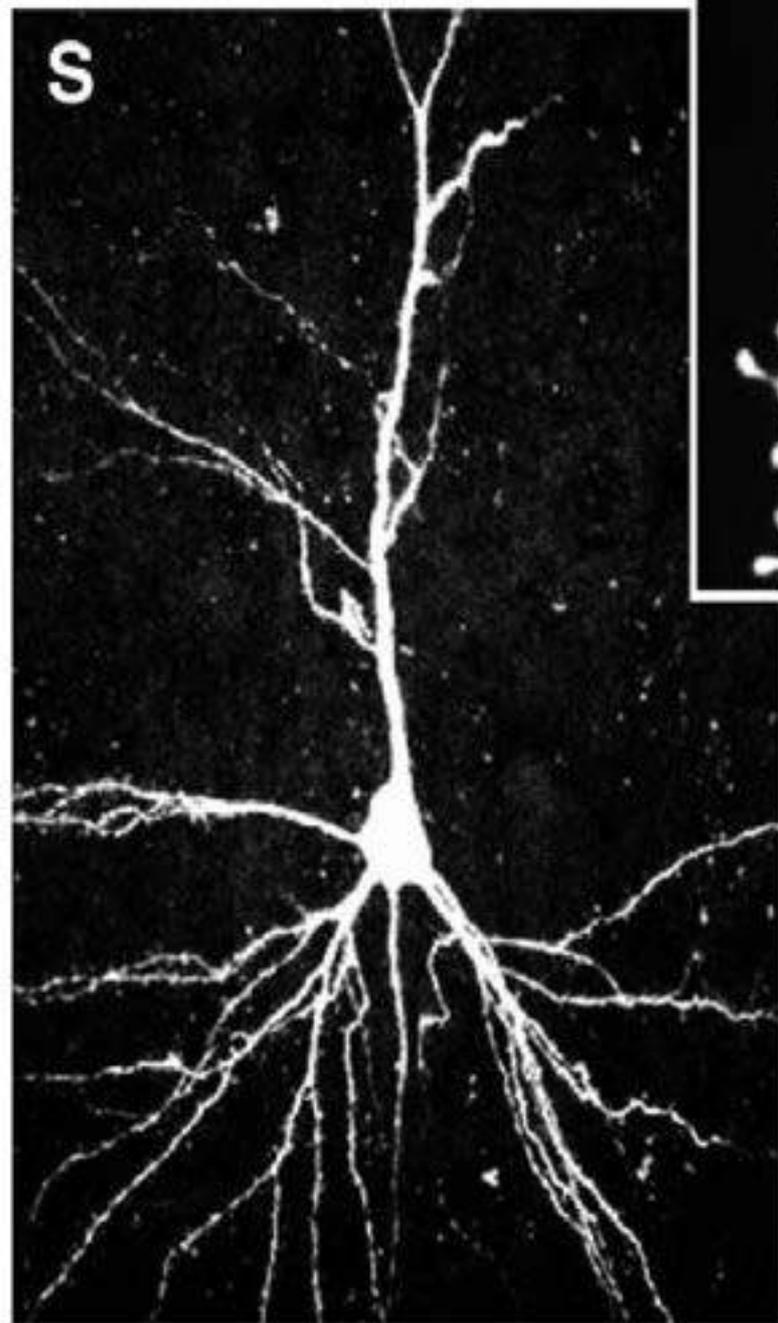
# Ageing without dementia: can stimulating psychosocial and lifestyle experiences make a difference?



Laura Fratiglioni, Anna Marseglia, Serhiy Dekhtyar

In a world with an ageing population, dementia has become an urgent threat to global health and wellbeing. *Lancet Neurol* 2020; 19: 533-43.





## **Estrés crónico**

- ! Altera el sueño
- ! Favorece el ictus
- ! Disminuye la neurogénesis
- ! Destruye neuronas del hipocampo

# Los beneficios cerebrales del ejercicio físico

Neurocientíficos de la Universidad de Cambridge han descubierto la relación entre el ejercicio aeróbico y la regeneración de células cerebrales.



Correr potencia la memoria y el aprendizaje al estimular el giro dentado del hipocampo.

## El experimento

Se seleccionan dos grupos de ratones:

**A** Grupo con acceso a la rueda de ejercicio



**B** Grupo controlado con una vida más sedentaria

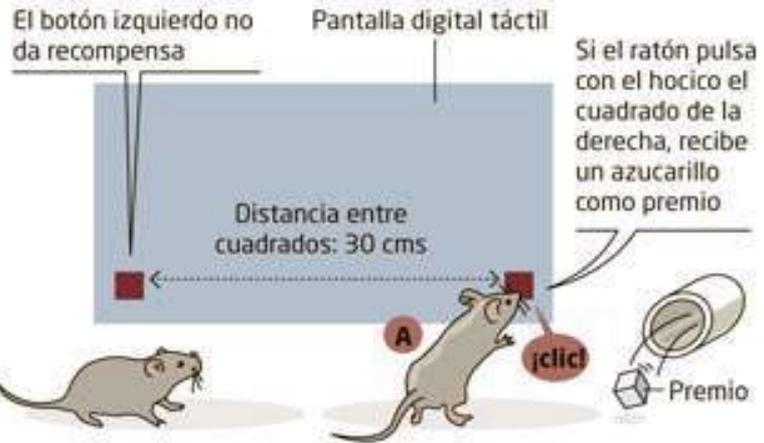


## El hipocampo

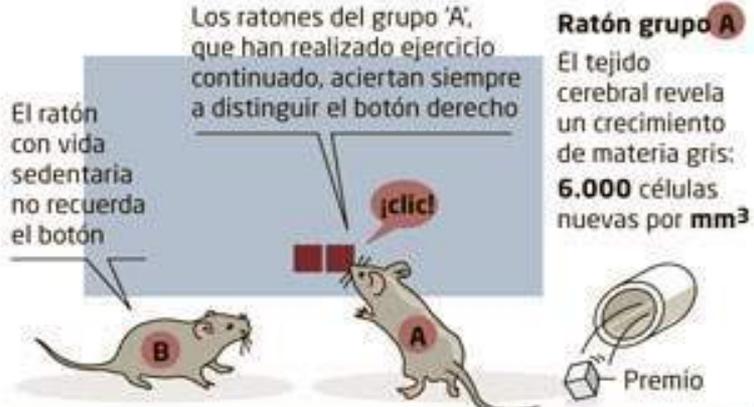
Ésta es la zona dónde se regenera la materia gris



1 En primer lugar, se les enseña a los ratones a interactuar en una pantalla con dos cuadrados idénticos separados entre sí.

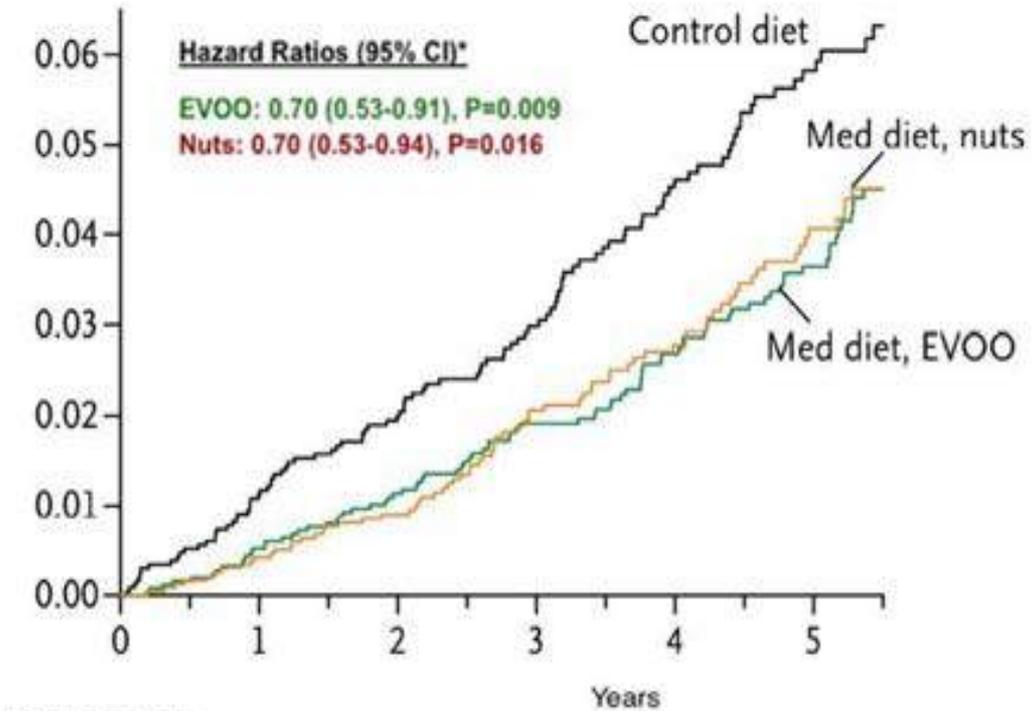


2 Progresivamente se van acercando los cuadrados cada vez más entre sí hasta que casi se tocan.



FUENTE: The Guardian.

Reducir la inactividad en un 25%, reduciría el número de casos de Alzheimer en un millón.



Number at risk		0	1	2	3	4	5
Control group	2450	2268	2020	1583	1268	946	
MeDiet+EVOO	2543	2486	2320	1987	1667	1310	
MeDiet+Nuts	2454	2343	2093	1657	1389	1031	

# Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: a nationwide retrospective cohort study

Michael Schwarzingger, Bruce G Pollock, Omer S M Hasan, Carole Dufouil, Jürgen Rehm, for the QalyDays Study Group\*

**Findings** Of 31 624 156 adults discharged from French hospitals between 2008 and 2013, 1 109 343 were diagnosed with dementia and were included in the analyses. Of the 57 353 (5·2%) cases of early-onset dementia, most were either alcohol-related by definition (22 338 [38·9%]) or had an additional diagnosis of alcohol use disorders (10 115 [17·6%]). Alcohol use disorders were the strongest modifiable risk factor for dementia onset, with an adjusted hazard ratio of 3·34 (95% CI 3·28–3·41) for women and 3·36 (3·31–3·41) for men. Alcohol use disorders remained associated with dementia onset for both sexes (adjusted hazard ratios >1·7) in sensitivity analyses on dementia case definition (including Alzheimer's disease) or older study populations. Also, alcohol use disorders were significantly associated with all other risk factors for dementia onset (all  $p < 0·0001$ ).

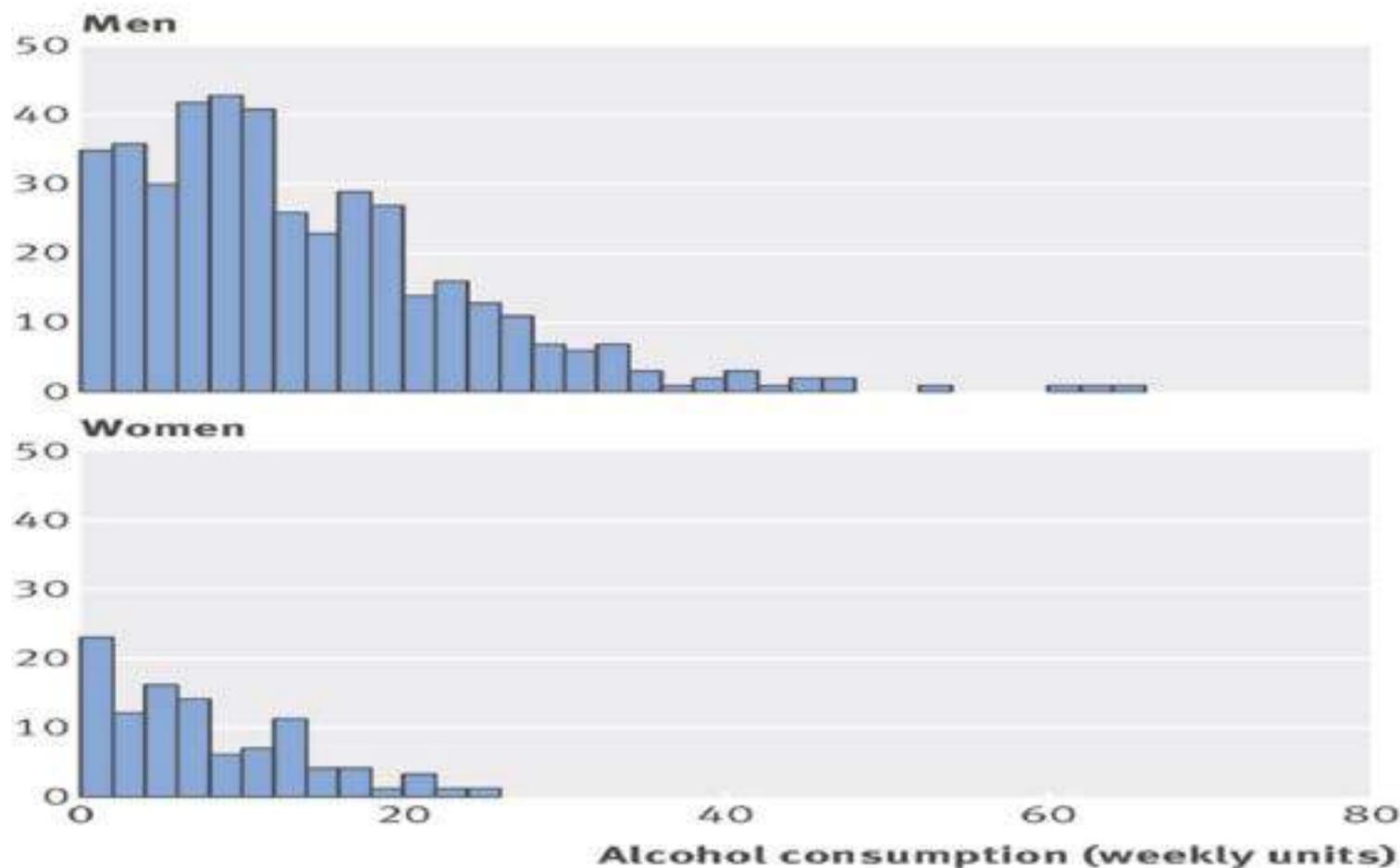
**Interpretation** Alcohol use disorders were a major risk factor for onset of all types of dementia, and especially early-onset dementia. Thus, screening for heavy drinking should be part of regular medical care, with intervention or treatment being offered when necessary. Additionally, other alcohol policies should be considered to reduce heavy drinking in the general population.

# Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study

 OPEN ACCESS

BMJ 2017;357:j2353 doi: 10.1136/bmj.j2353

Anya Topiwala *clinical lecturer in old age psychiatry*<sup>1</sup>, Charlotte L Allan *academic clinical lecturer*

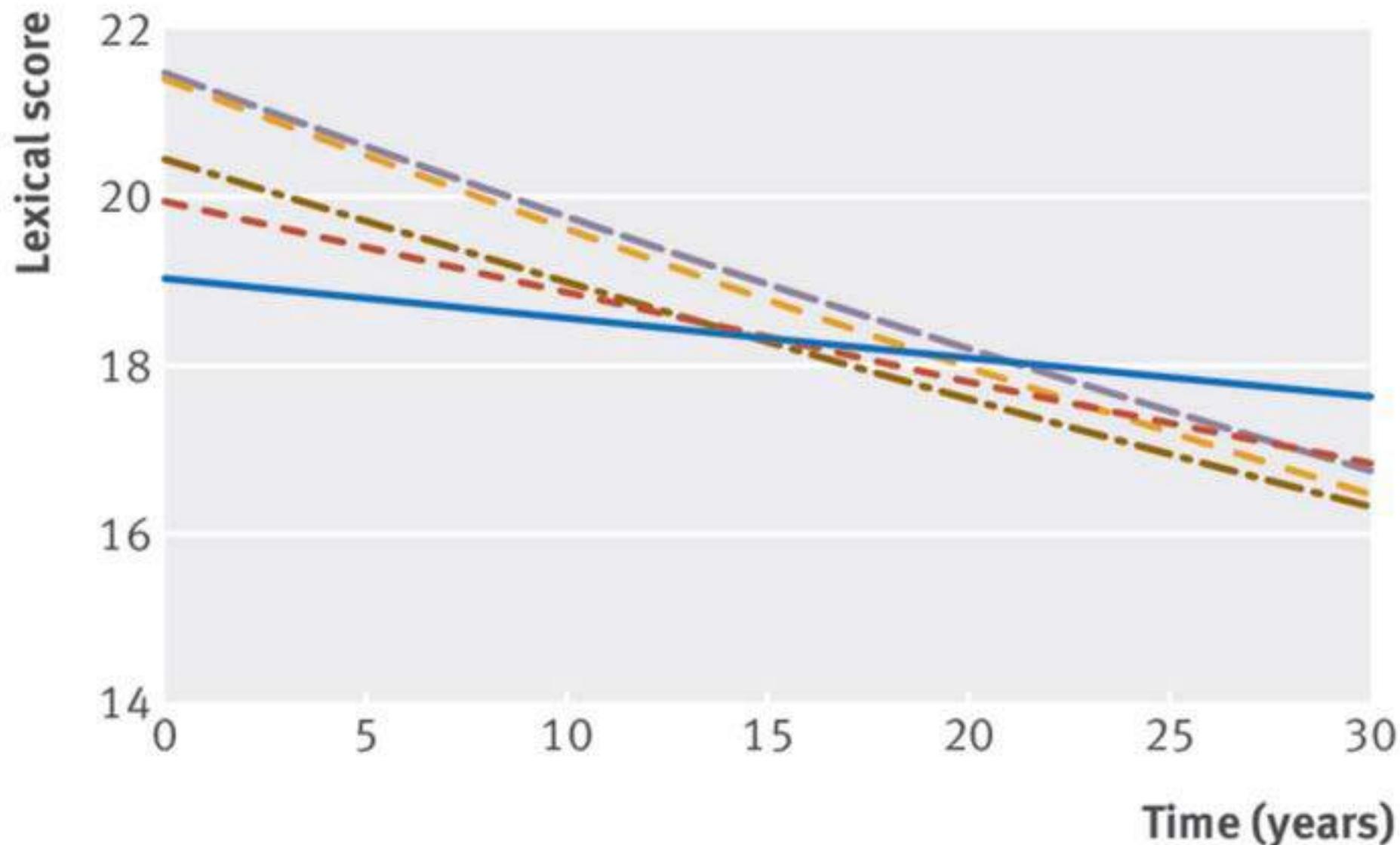


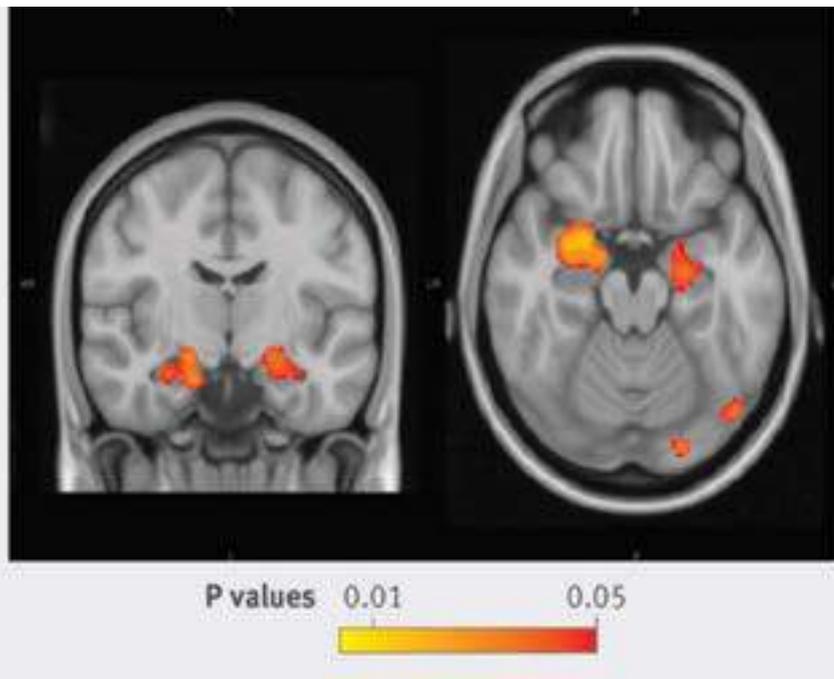
527 personas

30 años de  
seguimiento

## Weekly alcohol consumption (units)

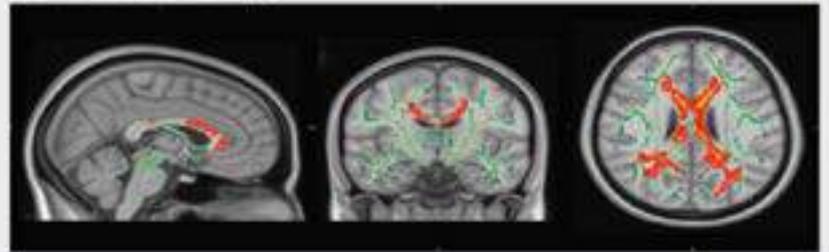
— Abstinent    - - - 1-<7    - · - · 7-<14    - - - 14-<21    - - -  $\geq 21$



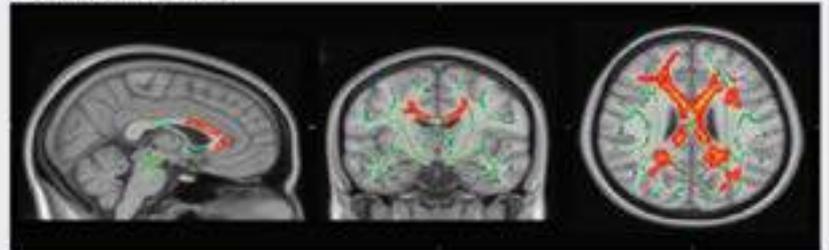


Atrofia hipocampo

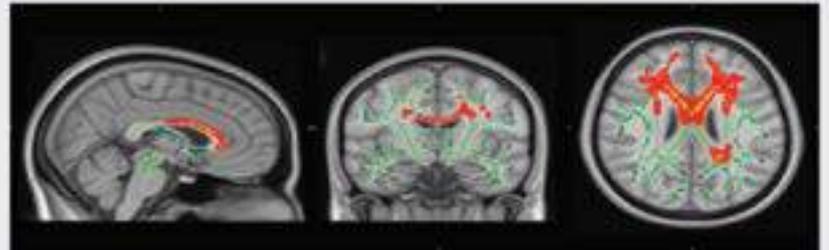
Fractional anisotropy



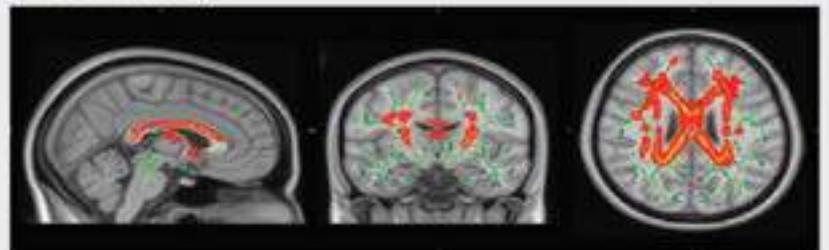
Radial diffusivity



Mean diffusivity



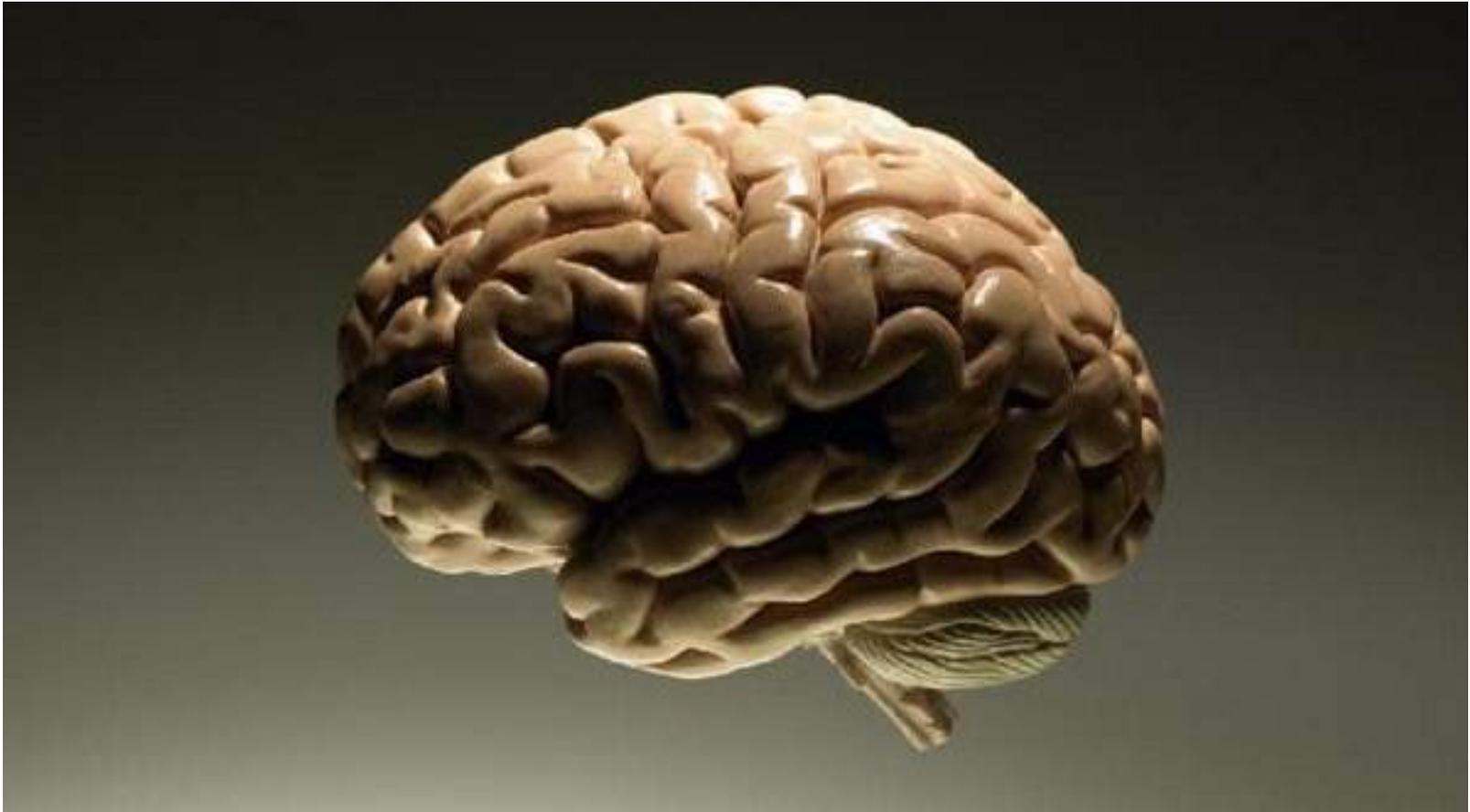
Axial diffusivity



P values 0.01 0.05

Conectividad

# BRAIN DIABETES = ALZHEIMER



# CONCLUSION ALIMENTACION Y CEREBRO

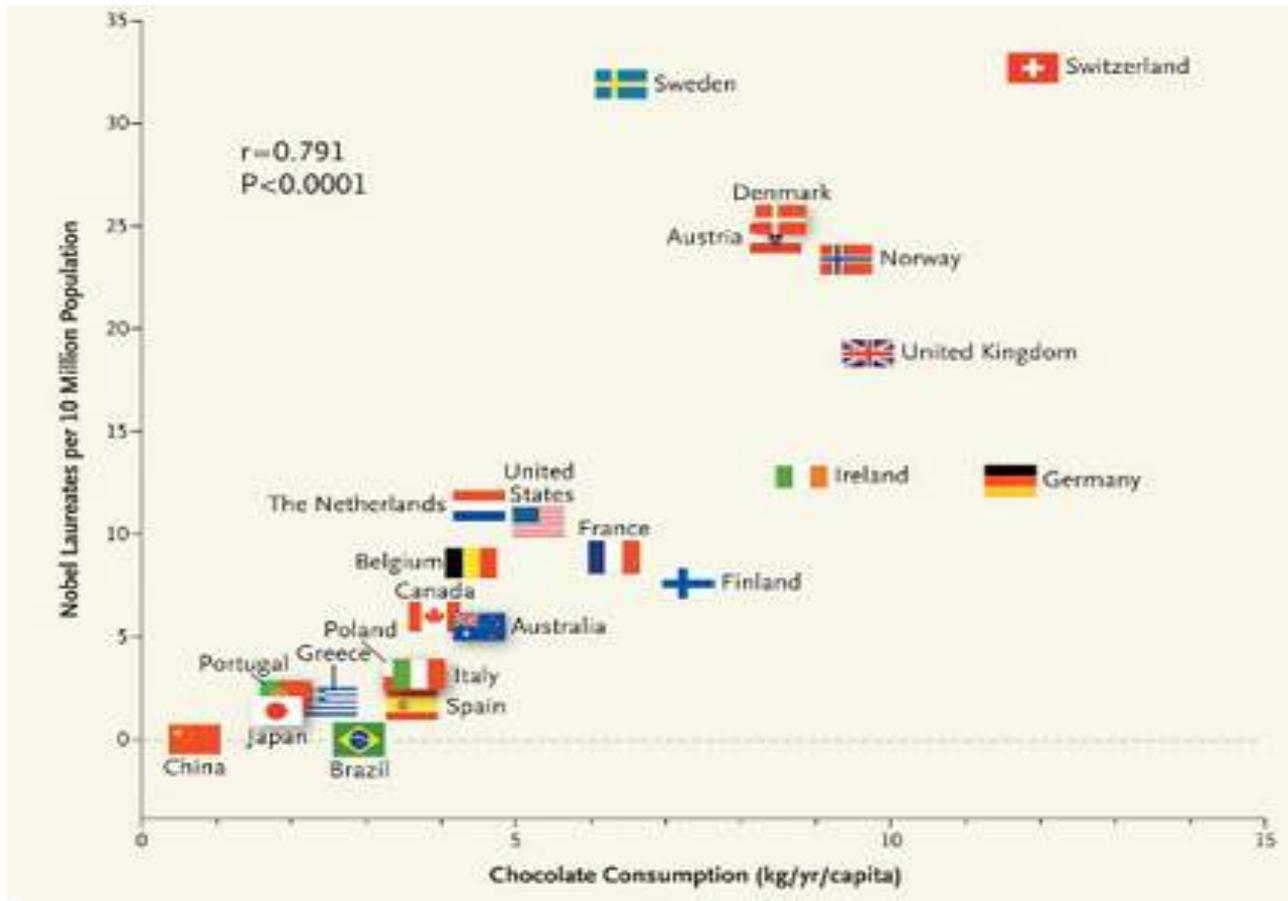
No hay ningún alimento milagroso de modo aislado. Lo importante es el **patrón dietético** que se lleva. Son beneficiosos un patrón prudente y el mediterráneo.

Los enemigos son **la sal, el azúcar, las grasas trans y el alcohol**

Y las palabras clave son **SANO, VARIADO, EQUILIBRADO Y MODERACION**



# Consumo de chocolate



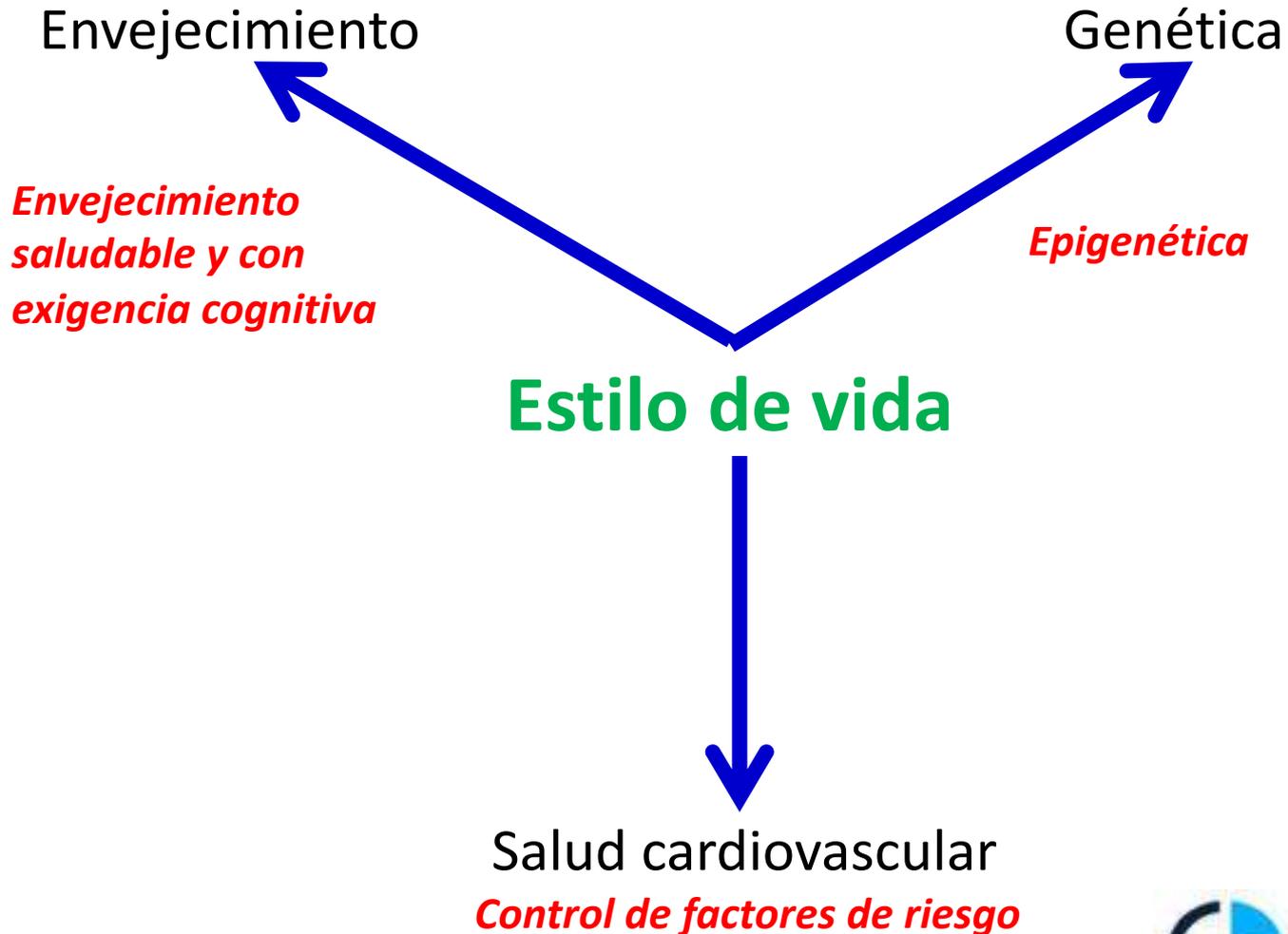
## Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults

Adam M Brickman<sup>1,2,8</sup>, Usman A Khan<sup>1,2,8</sup>, Frank A Provenzano<sup>1,2,8</sup>, Lok-Kin Yeung<sup>1,2</sup>, Wendy Suzuki<sup>3</sup>, Hagen Schroeter<sup>4</sup>, Melanie Wall<sup>5,6</sup>, Richard P Sloan<sup>5,6</sup> & Scott A Small<sup>1,2,5,7</sup>



! " # \$ % & ' ( ) \* + , - . / : ;

# ALZHEIMER



# ESTILO DE VIDA CEREBROSALUDABLE

Evitar tóxicos

Cuidar la salud CV (HTA, colesterol, diabetes, obesidad)

Dieta (mediterránea o plato Harvard)

Ejercicio físico moderado

Reducción de estrés

Dormir 7 horas/siesta 20 min

Tratar la depresión

Corregir la sordera

Evitar polución

Actividad intelectual y social

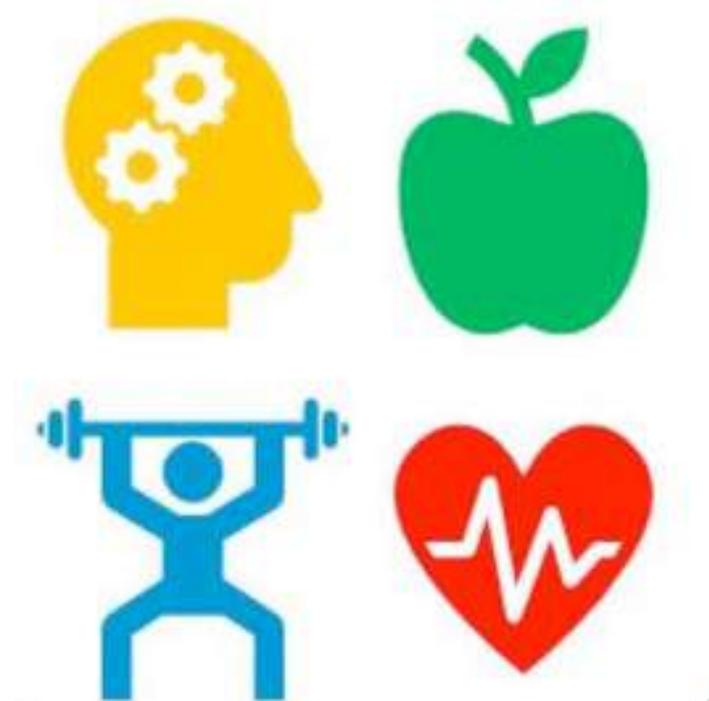
(leer, idioma, viajar, internet, baile, cartas, sudokus, ajedrez,...)



***Mantener vivas la curiosidad y la capacidad de asombro***

# Estilo de vida cerebrosaludable

- Dieta mediterránea:
  - Verduras, frutas, legumbres, pescado azul (omega-3), ¿un vaso de vino?
- Ejercicio físico (5-10.000 pasos/d)
- Actividad intelectual y social:
  - Nuevo idioma, viajar, internet, baile, cartas..
- Reducción de estrés y tratar depresión
- Sueño reparador
- Control de audición
- Control de riesgo cardiovascular
- Evitar tóxicos (drogas, medioambiente,..) y TCE



**CURIOSIDAD Y OPTIMISMO**



# ALZHEIMERREN SEMAFOROA

## EL SEMAFORO DEL ALZHEIMER

**UN PROGRAMA DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA MANTENER ALEJADO EL ALZHEIMER A TRAVES DE LA PROMOCION DE MEDIDAS DE SALUD PUBLICA.**

**Una idea de:** Gurutz Linazasoro y La Casa del Cerebro

**Socio Tecnológico:** Bunt Planet

**Con la colaboración de:**



**EL DIARIO VASCO**



## ¡Puedes mejorarlo!

No te preocupes, sigue nuestras recomendaciones y seguro que puedes mejorar el resultado.

[VER RECOMENDACIONES](#)



## ¡Puedes mejorarlo!

No te preocupes, sigue nuestras recomendaciones y seguro que puedes mejorar el resultado.

[VER RECOMENDACIONES](#)



## ¡Enhorabuena!

Sigue así y nunca bajes la guardia. Repite el test dentro de un tiempo, seguro que vuelves a hacerlo bien.

[VER RECOMENDACIONES](#)

22 de abril del 2018

## Recomendaciones para ti, basadas en tus respuestas.

- ✓ Acude a tu médico.
- ✓ Abandona el hábito de beber alcohol.
- ✓ Acude a un especialista para perder peso con ejercicio y dieta controlada.

Recuerda que estas recomendaciones  
lorem ipsum dolor sit amet,  
consectetur adipiscing elit. Aliquam  
nec suscipit augue. Fusce mattis tortor  
vitae turpis finibus pharetra. Proin  
facilisis facilisis laoreet.

[VOLVER](#)

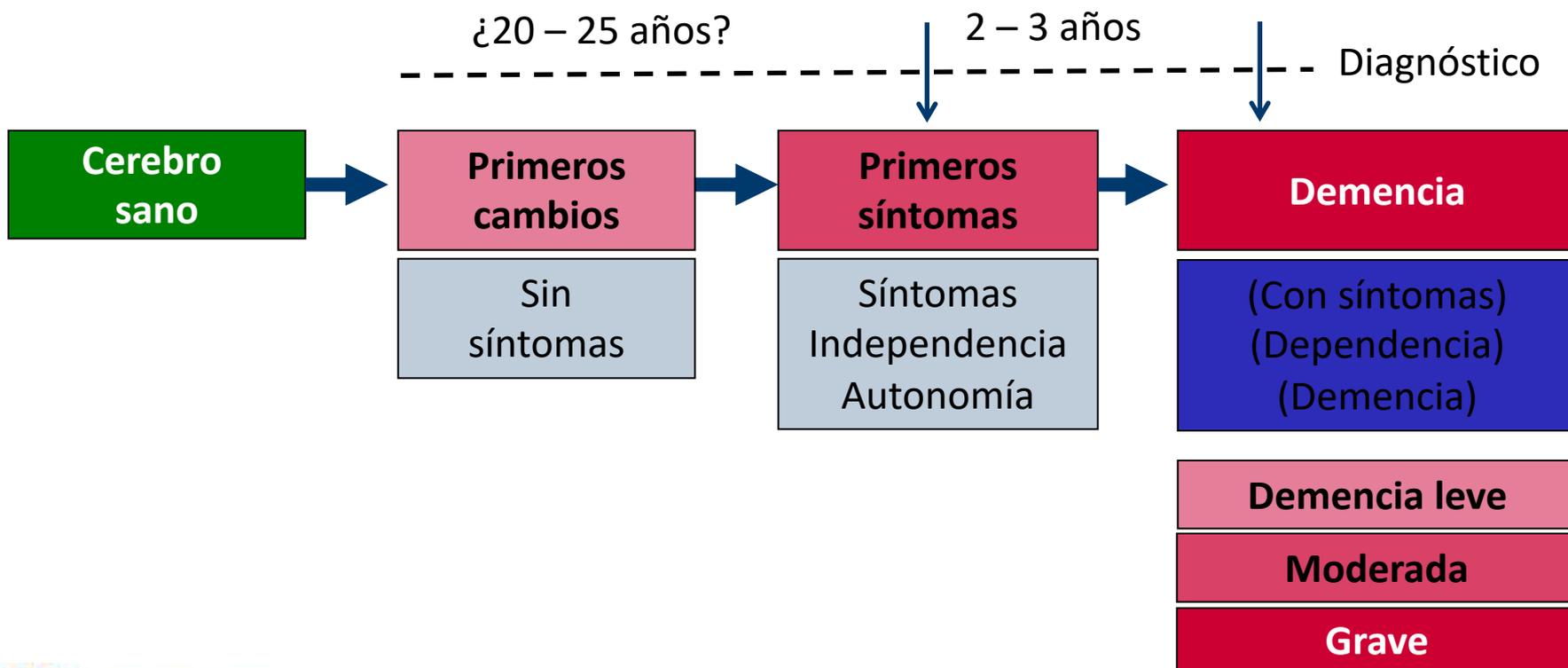


***Podemos hacer mucho más de lo que pensamos para prevenir el alzheimer con medidas de salud pública y con una actuación temprana.***

***El semáforo del alzheimer es un instrumento para alcanzar este objetivo***

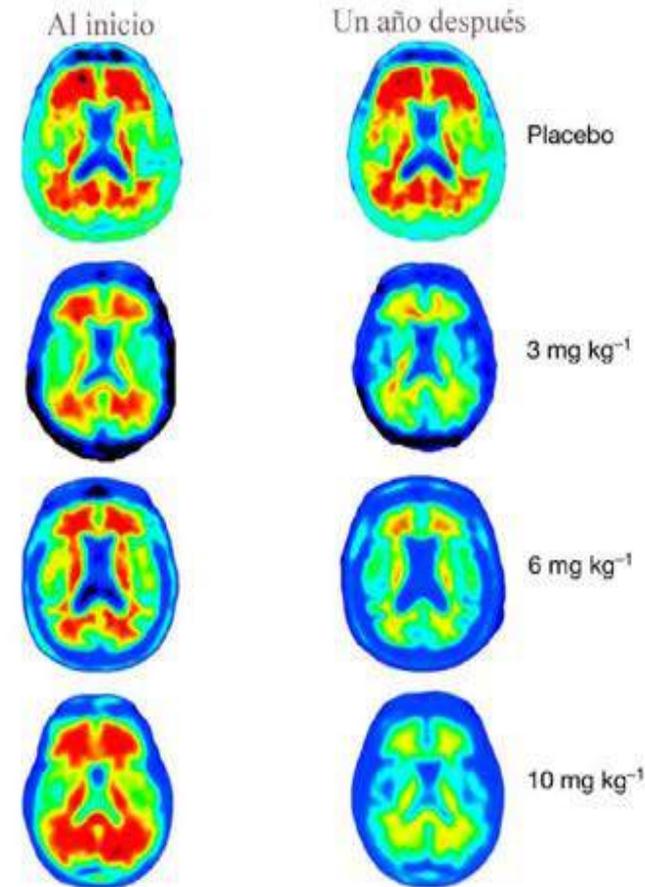
# Dos tipos de prevención

- Población general
- **Población en riesgo**



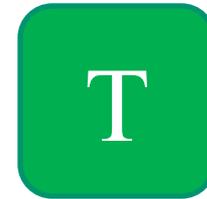
# Ideas importantes en prevención EA

- Retrasar el inicio de la EA en 5 años reduciría su prevalencia en un 34%.
- Cuanto antes se actúe, más posibilidades de éxito. Ventana de oportunidad: 25 años.
- Para actuar en personas sin síntomas, urge encontrar un biomarcador con valor predictivo muy, muy elevado.
- Deberían existir terapias ad hoc
  - Fármacos
  - No farmacológicas



# Biomarcadores: Una definición biológica de la EA

- Neuroimagen
  - Depósito
  - Neurodegeneración
- Fluidos
  - LCR
  - Plasma
    - Genéticos
    - Patogénicos



# Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group

*Bruno Dubois\*, Nicolas Villain\*, Giovanni B Frisoni, Gil D Rabinovici, Marwan Sabbagh, Stefano Cappa, Alexandre Bejarin, Stéphanie Bombois, Stéphane Epelbaum, Marc Teichmann, Marie-Odile Habert, Agneta Nordberg, Kaj Blennow, Douglas Galasko, Yaakov Stern, Christopher C Rowe, Stephen Salloway, Lon S Schneider, Jeffrey L Cummings, Howard H Feldman*

[www.thelancet.com/neurology](http://www.thelancet.com/neurology) Vol 19 November 2020

## Los biomarcadores A,T y N

- Identifican la biología de la EA con precisión.
- Certifican el diagnóstico de EA
- Permiten identificar personas asintomáticas con la biología de la EA y, por lo tanto, en riesgo de sufrir EA.

PERO.....

## Panel 2: Evidence limiting the accuracy of amyloid and tau lesions for predicting subsequent cognitive decline in cognitively unimpaired individuals

### Cross-sectional data

There is an important overlap between Alzheimer's disease pathological changes in cognitively unimpaired individuals and in patients with Alzheimer's disease dementia.

### Post-mortem

- Numerous cognitively unimpaired and impaired individuals

have

con-

qua-

All s-

amy-

ind-

mo-

far e-

imp-

Neu-

fou-

70 y-

Molecu-

Nur-

ind-

Bot-

lobe-

576

71 years)

- Muchas personas mueren con la memoria normal y un cerebro típico de EA

- A los 70 años, un 30% de personas tienen estos cambios y la prevalencia de la EA es de un 8%

- Las tasas de conversión año a año son muy bajas

### Longitudinal molecular neuroimaging data

Such data are insufficient to predict an invariable occurrence of symptoms.

*Amyloid positivity associated with an overall cognitive decline, although a majority of amyloid-positive individuals remain cognitively stable over time, even after several years.*<sup>23, 32</sup>

- INSIGHT study: 73 (83%) of 88 amyloid-positive people (aged 77 years at trial entry) had no changes in any cognitive, behavioural, or neuroimaging parameters compared with baseline or compared with amyloid-negative individuals after a 5-year follow-up<sup>23</sup>
- AIBL study: 111 (81%) of 137 amyloid-positive participants (aged 75 years at entry) remained cognitively unimpaired after a 6-year follow-up (hazard ratio 2.27, 95% CI 1.17–4.35;  $p=0.0145$  for clinical progression to mild cognitive

impairment or dementia in amyloid positive participants vs amyloid-negative participants)<sup>27</sup>

- Lifetime risk of Alzheimer's disease dementia for cognitively unimpaired amyloid-positive individuals ranged between 5% and 42% according to age and sex, from pooled data of 13 cohorts in the USA and Europe<sup>22</sup>

(median age 66 years).<sup>25</sup>||

<sup>23</sup>Primary age-related tauopathy has emerged as an age-related normal occurrence of tauopathy in the absence, or with a low extent, of amyloid  $\beta$  pathology (Thal phase  $\leq 2$ <sup>26</sup>). The cognitive decline of these patients (who could be considered tau positive and amyloid positive or negative according to sensitive in-vivo detection methods of biomarkers<sup>27</sup>) is significantly slower than that of patients with Alzheimer's disease,<sup>28</sup> a noteworthy finding indicating that a small amount of amyloid  $\beta$  pathology (ie, Thal phase  $\leq 2$ ) (amyloid positive—ie, Thal phase  $\leq 2$ ) associated with tau positivity does not necessarily lead to an accelerated cognitive decline and dementia. (Probable intermediate or high amounts of Alzheimer's disease pathology according to neuropathological criteria.<sup>26</sup>) This finding at the group level might result from the admixture of a proportion of progressors with the (amyloid positive) non-progressors. (A substantial proportion of people remain cognitively stable for some years, limiting any prediction of when or whether such progression will take place in a given individual. (In this study, there was no significant difference at baseline in degree of tau PET tracer retention between the amyloid-positive converters and non-converters, indicating that baseline tau deposition was not a strong predictor of clinical progression. (In apparent contradiction of the widely accepted disease model in which the accumulation of brain amyloid  $\beta$  lesions triggers the fast spreading of tau lesions outside the medial temporal lobes.<sup>29</sup>

# Biomarcadores en EA

- Cuestiones críticas en la práctica
  - ¿Voy a sufrir la EA?
  - ¿Cuál es el grado de certeza?
  - ¿Cuándo van a comenzar los síntomas?
  - ¿Cómo va a evolucionar?
  - ¿Hay algún tratamiento preventivo?
  - ¿Cuál es su perfil beneficio/riesgo?
  - ¿Qué más puedo hacer para modificar el riesgo?

REVIEW

Open Access



# Disclosure of amyloid positron emission tomography results to individuals without dementia: a systematic review

Dilemas éticos que plantea la prueba predictiva de la enfermedad de Alzheimer (EA)

¿En qué pacientes y con qué propósito es clínica y éticamente apropiado realizar tests genéticos para EA?

Acceso/coste del estudio genético

¿Quién es el garante del consentimiento informado y cuáles son las implicaciones del uso de un sustituto o tutor para una persona incompetente?

¿Cómo se comunica la información de riesgo genético y cuáles son sus consecuencias?

¿Qué impacto tendrán estas pruebas sobre los retos actuales en EA (planificación vital, suicidio asistido, comunicar el diagnóstico firme de EA)?

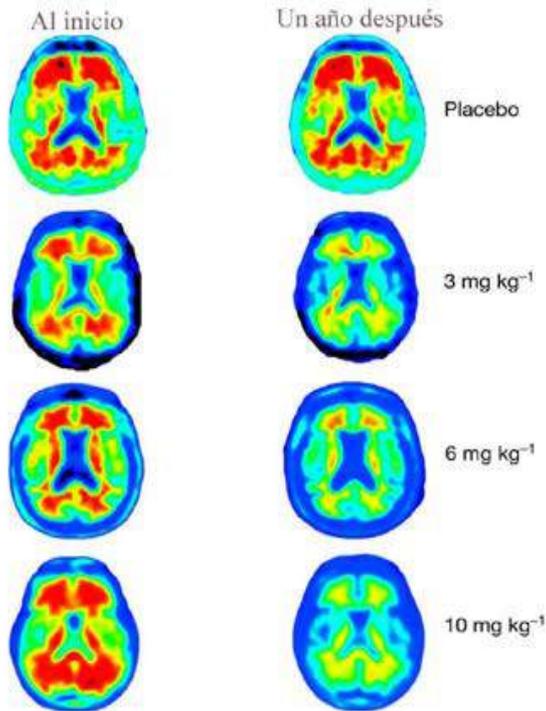
¿Cómo se guardarán en estas pruebas los principios de confidencialidad y justicia con respecto a su impacto en los seguros y el empleo (discriminación por razón "de riesgo")?

¿Entiende el solicitante la ecuación de probabilidades?

Posibilidad de dañar frente al derecho a "no saber"

Posibles efectos negativos sobre otros miembros de la familia

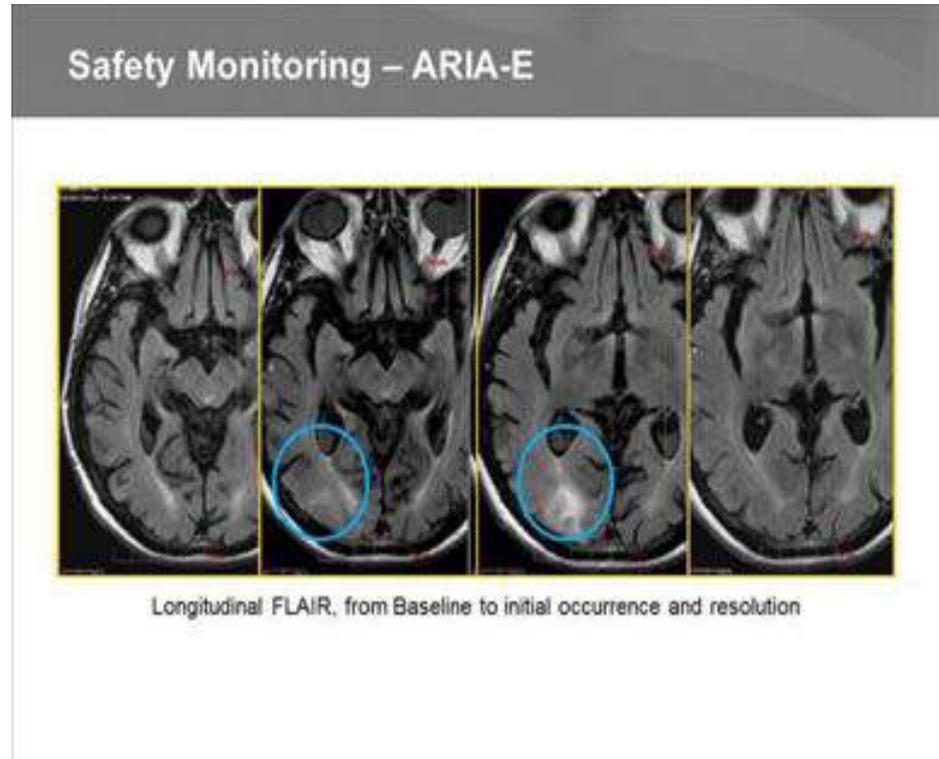
# Las terapias antiamiloides



Eliminan los depósitos.

Tienen efectos adversos

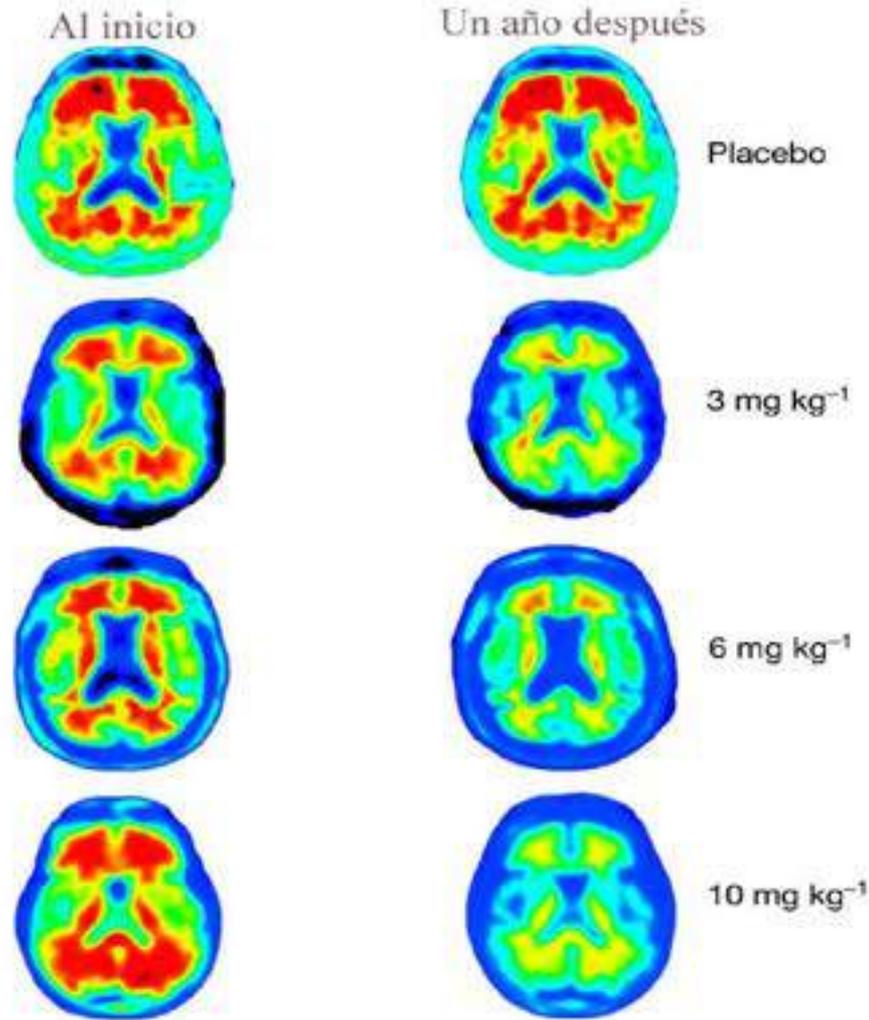
Se desconoce la relevancia de la eliminación del amiloide en el futuro clínico



# En conclusión

- Se ha definido una fase prodrómica (MCIa que ya se considera EA incipiente-leve) y otra preclínica (en base a AF, ApoE y carga amiloide en LCR/PET) que absorberá a la prodrómica
- Se diseñan ensayos clínicos con terapias antiamiloides (y antitau en un futuro próximo) en fases cada vez más precoces
- Se crean consorcios de financiación público-privada para realizar ensayos clínicos en fases preclínicas
- **Dilema ético: Todavía no existe un biomarcador con valor predictivo de al menos un 95%. ¿Se debe esperar a los resultados de estudios longitudinales prospectivos?**

# ADUCANUMAB: UN POLEMICO PASO ADELANTE





## US FDA defends approval of Alzheimer's disease drug

Accelerated approval for aducanumab has prompted resignations and condemnation of the agency's decision. Susan Jaffe reports from Washington, DC.

Susan Jaffe

Comité de expertos de la FDA: No evidencia clínica concluyente

FDA: Limpia depósitos

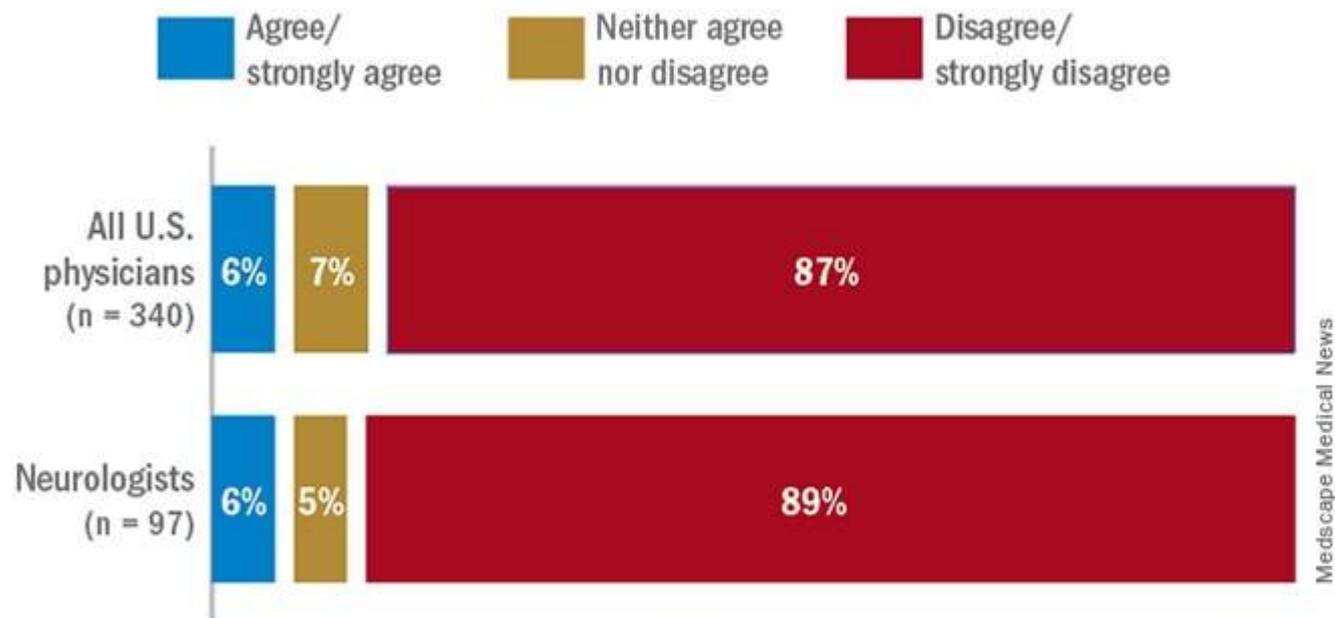
No hay alternativa para un grupo de pacientes muy concreto

*Autorización condicionada a la realización de un nuevo estudio*

Precio 56.000 \$ pac/año vs 8.000 \$ pac/año

Donanemab y Lecanenumab solicitan evaluación. Gantenerumab lo hará.

## Overall, How Strongly Do You Agree or Disagree With the FDA's Approval of Aducanumab?

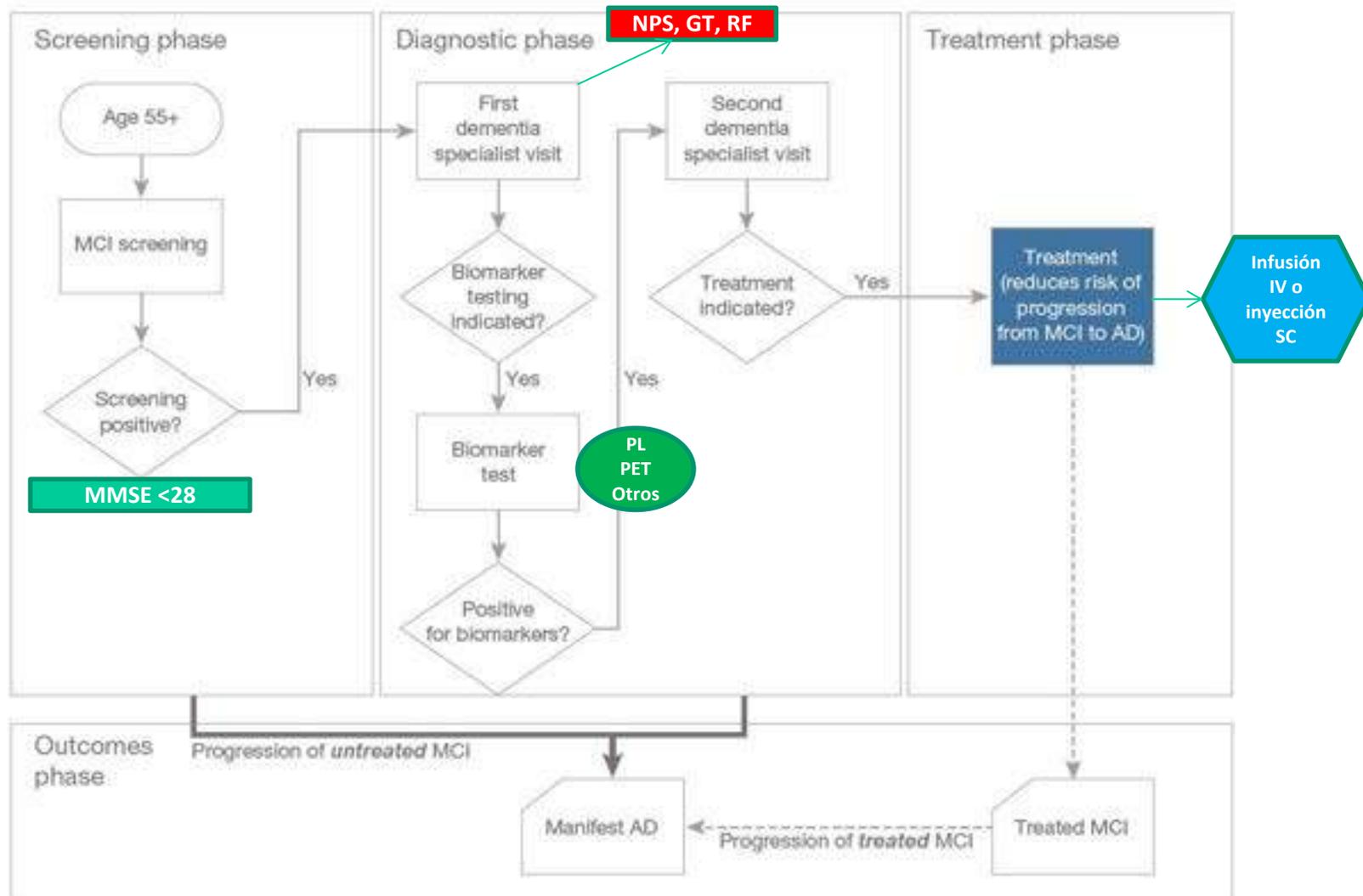


Note: The survey was conducted June 14-23, 2021.

Source: Medscape Reader Poll

Medscape

# Conceptual Framework for the Patient Journey



SOURCE: Liu et al., 2017.

NOTE: AD = Alzheimer's dementia.

JAKUB P. HLÁVKA, SOEREN MATTKE, JODI L. LIU

# Assessing the Preparedness of the Health Care System Infrastructure in Six European Countries for an Alzheimer's Treatment

The projected capacity for administering intravenous infusions in our base scenario falls short of potential demand.



**ESKERRIK ASKO**

**¡CUIDE SU CEREBRO Y SEA FELIZ!**