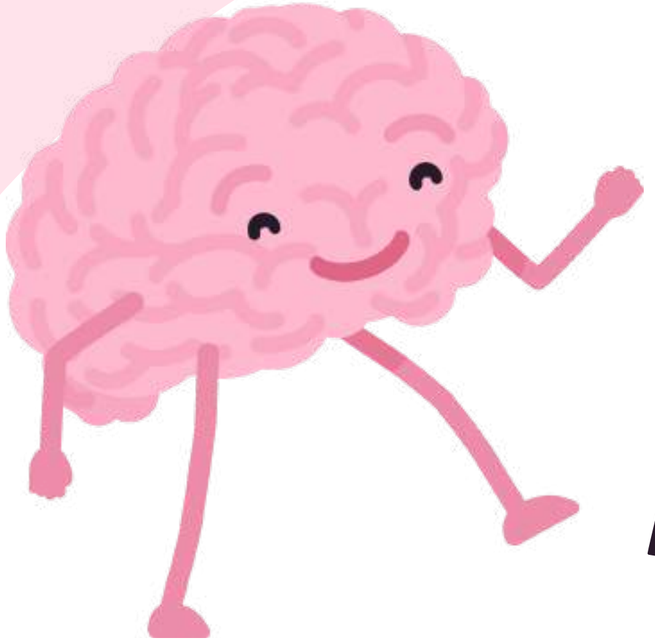
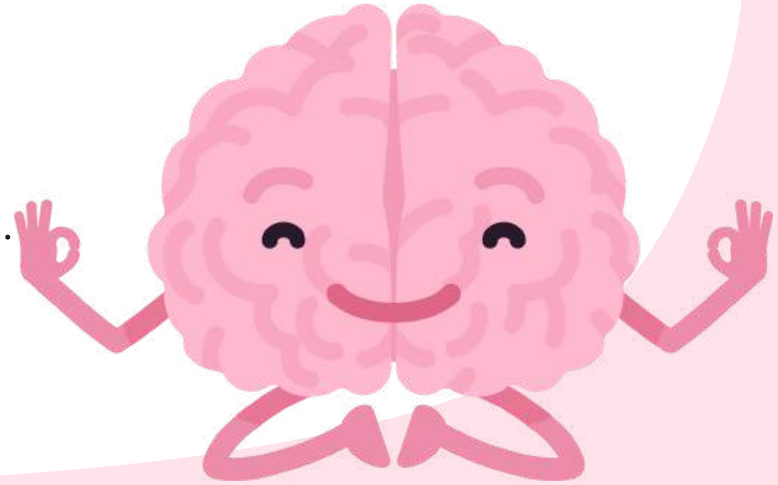
Universidad Del Sureste
Campus Comitán
Licenciatura en Medicina Humana



TERAPIA GÉNICA EN ALZHEIMER

4to semestre, grupo "C".

Presentado por:
Sánchez Hernández Adriana Janeth.



Comitán de Domínguez, Chiapas a 11 de Junio de 2025.

INTRODUCCIÓN

01 Definición, Epidemiologia y Etiología

02 Fisiopatología

03 Manifestaciones clínicas y diagnostico

04 Tx normal y Terapia Génica

05 Fundamentos; Terapia génica en Alzheimer

06 Aplicaciones actuales de la terapia génica

07 Ventajas, limitaciones y desafíos actuales

08 Métodos de administración y ejemplos actuales de investigación

¿QUÉ ES EL ALZHEIMER?

Es un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo que representa la causa más común de demencia, caracterizado por alteraciones funcionales, estructurales y bioquímicas en el cerebro

EPIDEMIOLOGIA

PREVALENCIA

- A nivel global, afecta a más de 55 millones de personas con proyecciones que indican que este número se triplicará para el año 2050 debido al envejecimiento de la población.
- En individuos entre 65 y 74 años, la prevalencia se estima en un 5-10%, aumentando a más del 30% en mayores de 85 años

EPIDEMIOLOGIA

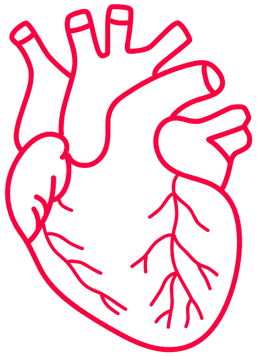
FACATORES GENETICOS Y HEREDITARIOS

- Un pequeño porcentaje de casos (aproximadamente el 1-5%) corresponde a formas monogénicas de EA, asociadas a mutaciones en los genes APP, PSEN1 y PSEN2, responsables de las formas de inicio temprano (<65 años).
- La presencia del alelo APOE ε4 aumenta significativamente el riesgo de desarrollar EA de inicio tardío, mientras que el alelo APOE ε2 parece ser protector

EPIDEMIOLOGIA

FACTORES DE RIESGO

- Cardiovasculares: hipertensión, diabetes tipo 2, obesidad, dislipidemia y tabaquismo.
- Estilo de vida: sedentarismo, bajo nivel educativo, aislamiento social y falta de estimulación cognitiva.
- Comorbilidades: depresión, traumatismos craneoencefálicos previos y deficiencias auditivas no tratadas



EPIDEMIOLOGIA

DISTRIBUCION GEOGRAFICA

- Las regiones con poblaciones envejecidas (Europa, Norteamérica y partes de Asia) presentan mayores tasas de EA.
- En países de ingresos bajos y medianos, el acceso limitado a diagnósticos precisos puede subestimar su prevalencia

ETIOLOGIA

DESÓRDENES DE PROTEÍNAS MAL PLEGADAS

- Considerada una proteopatía, la EA forma parte de un grupo de enfermedades causadas por el mal plegamiento proteico, denominadas “desórdenes de conformación proteica”
- Se caracteriza por la acumulación extracelular del péptido β-amiloide y la hiperfosforilación de la proteína tau, lo que conduce a la formación de placas y ovillos neurofibrilares

ETIOLOGIA

ACUMULACIÓN DE B-AMILOIDE Y TAU

- La hipótesis central (propuesta en 1991) indica que los depósitos de β-amiloide son el evento inicial patológico. Estas placas activan inflamación y generan daño oxidativo en las neuronas .
- Tau hiperfosforilada forma ovillos intracelulares que interrumpen el transporte neuronal. La combinación de ambas surge como el mecanismo principal de neurodegeneración

ETIOLOGIA

HIPÓTESIS COLINÉRGICA COMPLEMENTARIA

- Históricamente se ha asociado con la pérdida de neuronas colinérgicas y la reducción del neurotransmisor acetilcolina, especialmente en el núcleo basal de Meynert, hipocampo y corteza
- Esta disminución contribuye al déficit cognitivo y puede potenciar la cascada patológica, aunque no explicaría todo el proceso etiológico

ETIOLOGIA

INFLAMACIÓN, ESTRÉS OXIDATIVO Y DAÑO SINÁPTICO

- Las placas de β-amiloide promueven activación glial y cascada inflamatoria crónica, así como estrés oxidativo y disfunción sináptica

ETIOLOGIA

CONTRIBUCION GENETICA

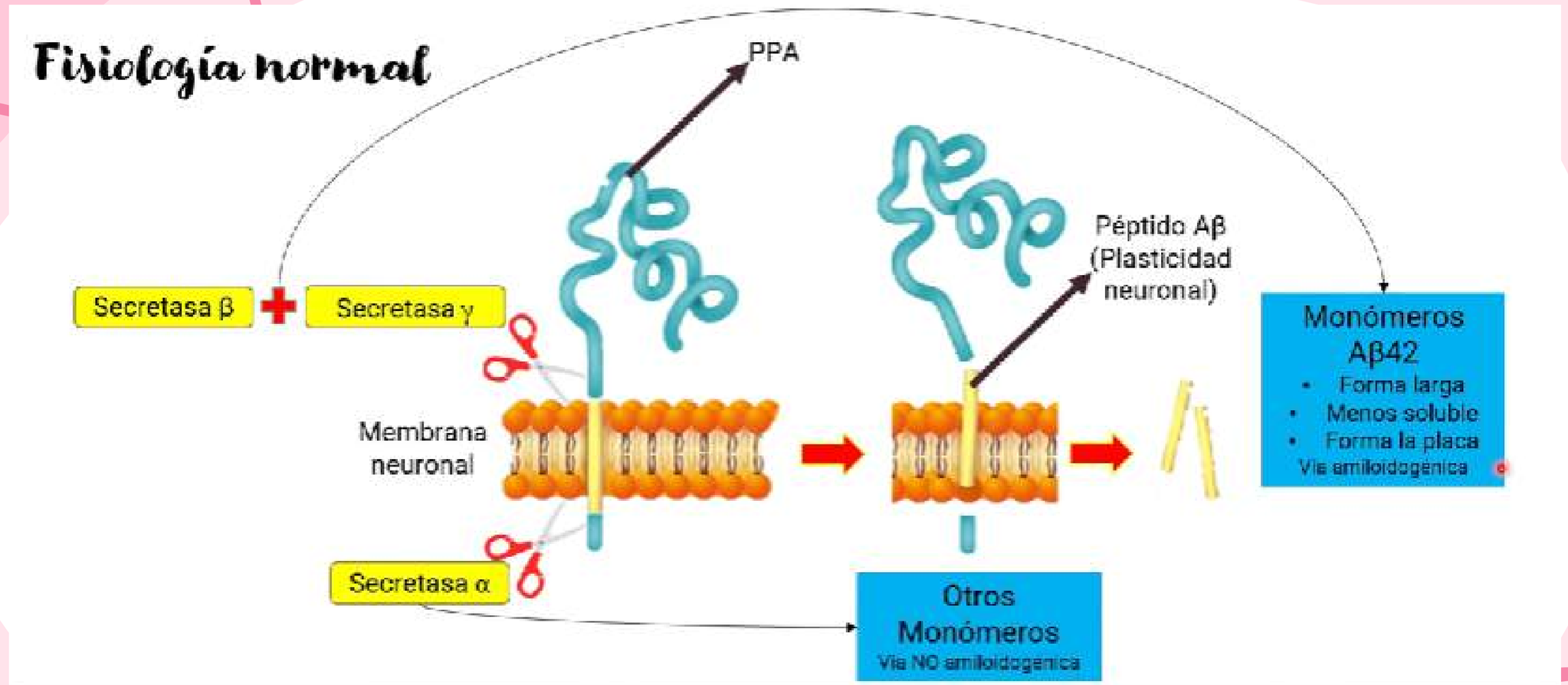
- Formas familiares (inicio temprano): menos del 1% de los casos, asociados a mutaciones autosómicas dominantes en APP, PSEN1 y PSEN2
- Forma esporádica (inicio tardío): influenciada por variantes en APOE ε4, un factor de riesgo que dificulta la eliminación del β-amiloide

FISIOPATOLOGÍA

2. Acumulación de proteínas anormales

- Proteína precursora de amilioide (PPA)
  - →Péptido amiloide β (Aβ)
    - →Placas neuríticas (PN)
- Filamentos helicoidales apareados (FHA)/ Ovillos de neurodegeneración fibrillar.
  - →Proteína TAU
    - →Marañas neurofibrilares (MNFs)

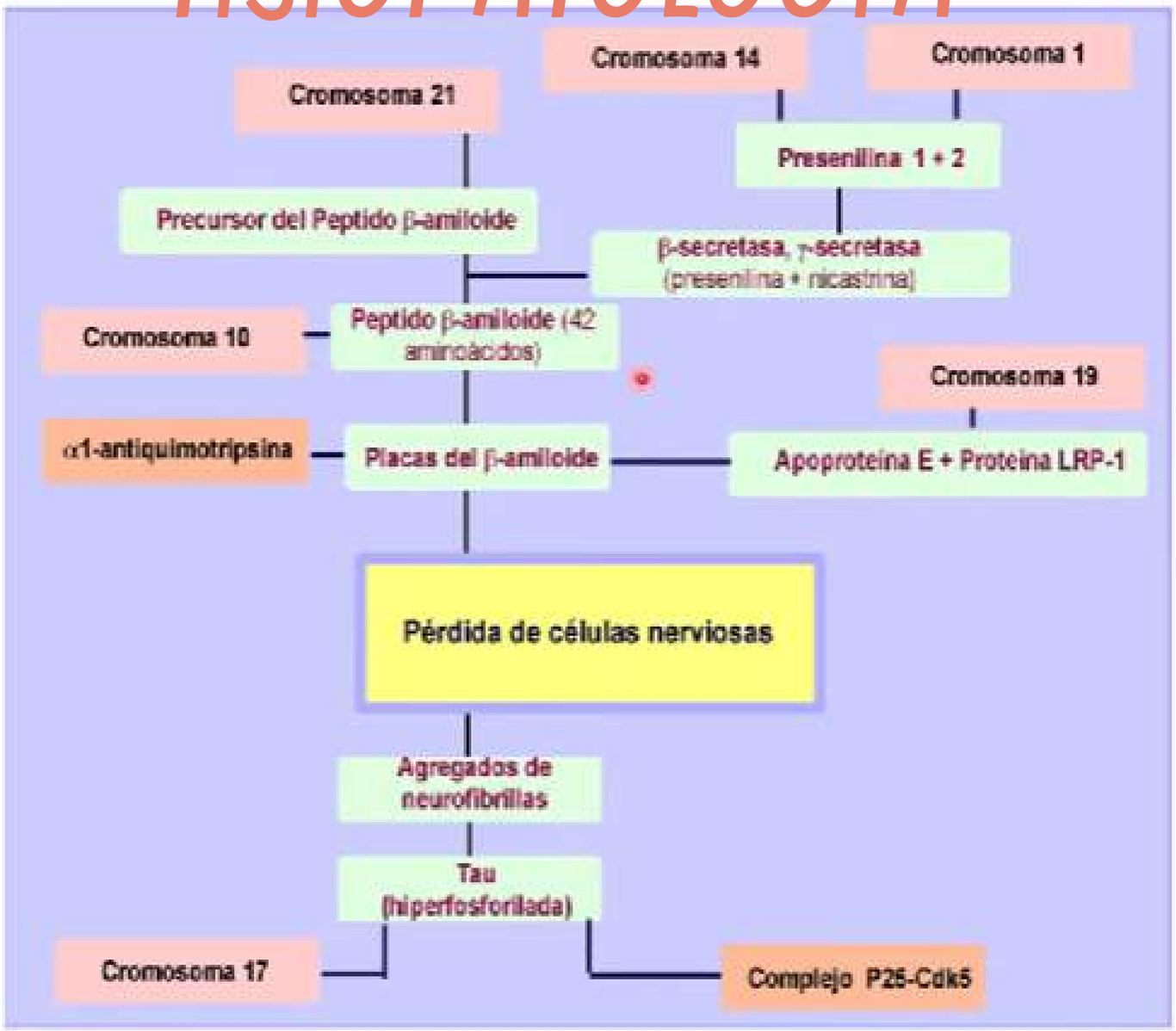
FISIOPATOLOGÍA



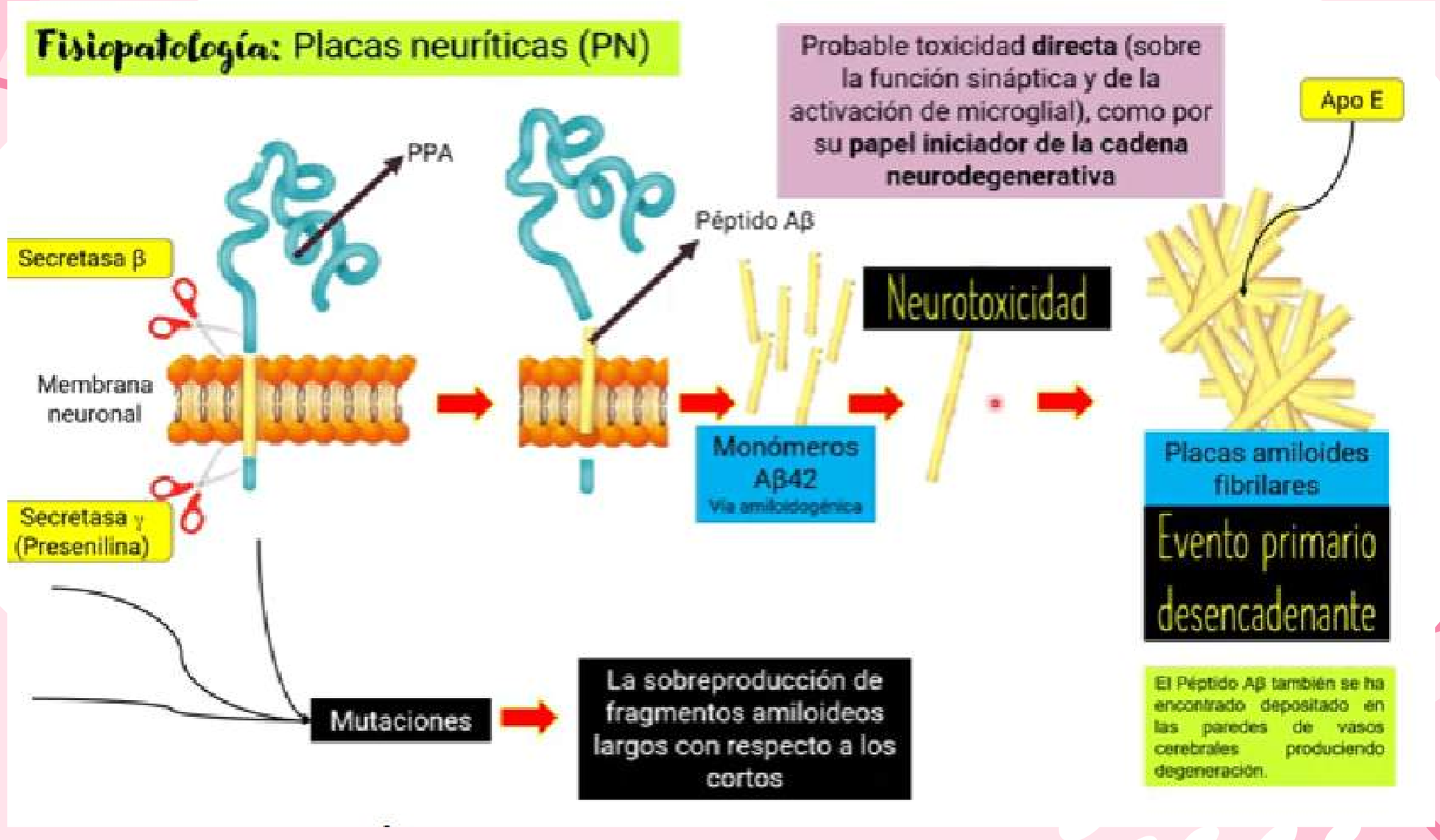
Por que este producto de secreción normal, se depositan en forma de placa en cerebros de enfermos?

- Longitud del péptido
- Interacción con metales (Al y Zn)
- Mayor resistencia a la proteólisis

FISIOPATOLOGÍA

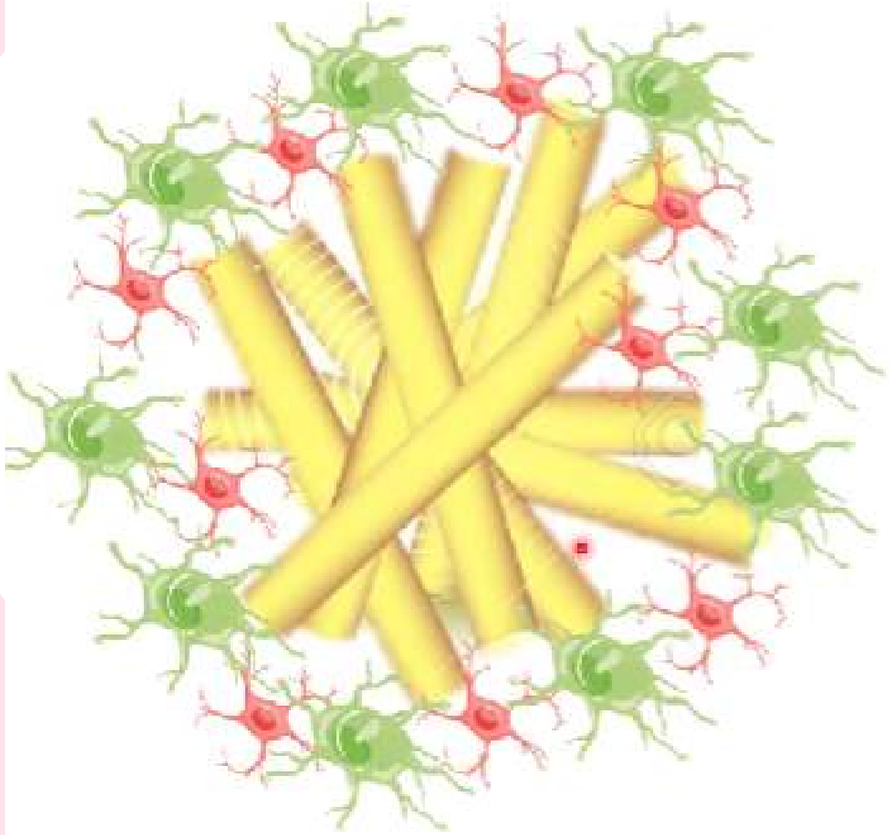


FISIOPATOLOGÍA



FISIOPATOLOGÍA

Placas amiloides fibrilares



Cómo producen daño en la EA?

- Activando a la microglia
- Activando la respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas neurotóxicas, las cuales general daño oxidativo (oxidación protéica, peroxidación lipídica, formación de ROS, estimulación del ON sintetasa, alteración mitochondrial, etc).
- Inducen mecanismos de apoptosis.
- Afecta la sinapsis.
- Por su depósito en los vasos cerebrales, interfieren con la perfusion normal.
- Inhiben al Sistema glutamatergico, modificando la acción de la glutamine sintetasa, enzima que convierte el glutamato en glutamine (Glutamato potencia la toxicidad del péptido Aβ).

FISIOPATOLOGÍA

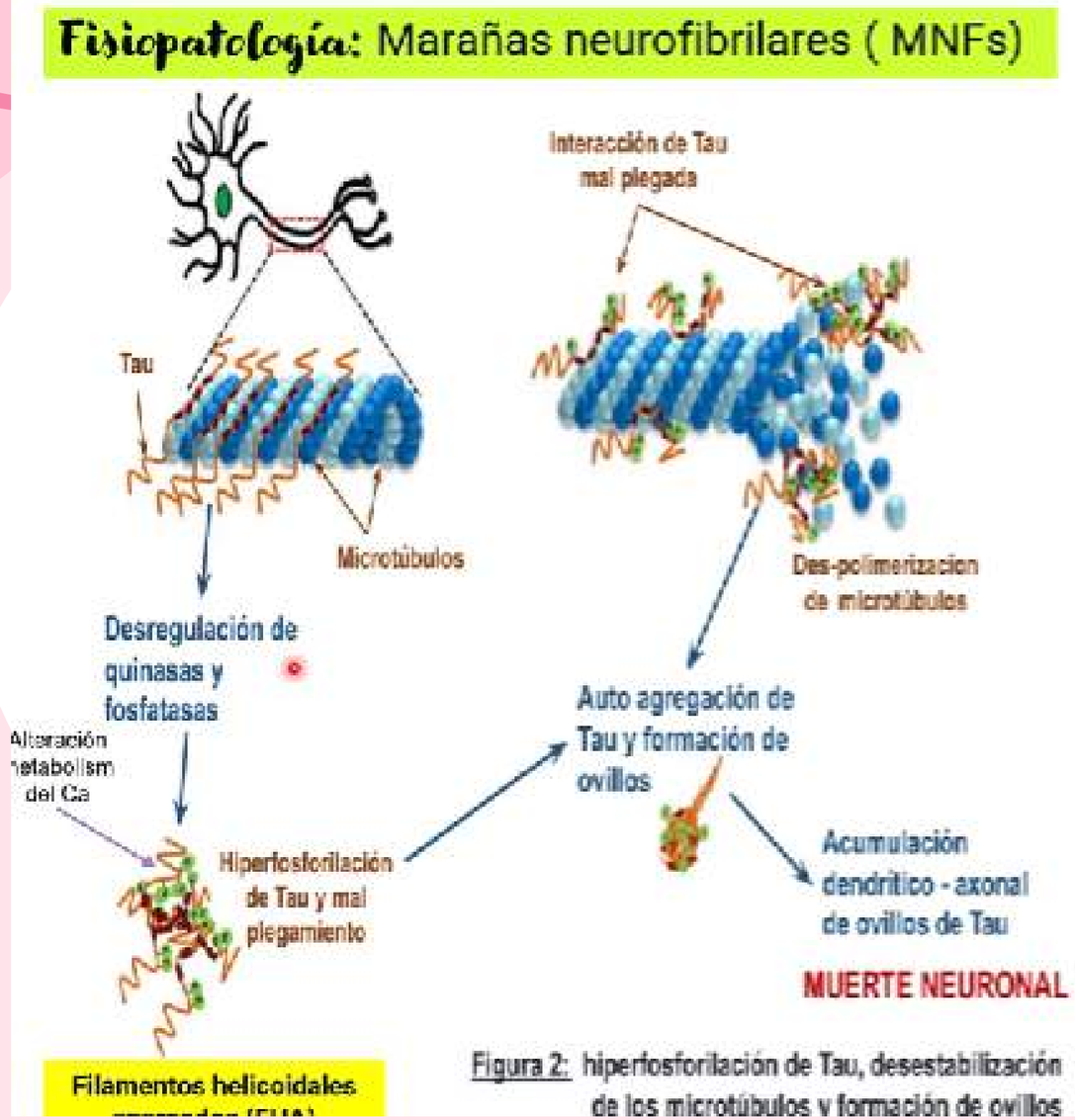


Figura 2: hiperfosforilación de Tau, desestabilización de los microtúbulos y formación de ovillos

TAU, proteína de unión a microtúbulos, se une a la tubulina. Están vinculadas con el transporte intracelular y el mantenimiento de la estructura de la célula, mediante ciclos de fosforilación y desfosforilación.

↓

Aβ activa a quinasas (GSK3 y CDK5) capaces de fosforilar TAU.

↓

FHA contiene dos partes: un núcleo altamente insoluble y una cubierta soluble que contiene moléculas de TAU hiperfosforiladas.

↓

La TAU de los FHA hiperfosforilada, no tiene capacidad de promover la formación de microtúbulos ni estabilizar a los previamente formados. Más aún, esta forma inhibe el ensamblado de la tubulina en los microtúbulos y puede desarmar aquellos formados por la proteína normal, además, active la agregación de más TAU y la destrucción del citoesqueleto. Todo esto lleva a la muerte neuronal.

MANIFESTACIONES CLINICAS

LA PRIMERA MANIFESTACIÓN MÁS COMÚN :

PERDIDA DE MEMORIA A CORTO PLAZO(EJ. HACIENDO PREGUNTAS REPETITIVAS CON FRECUENCIA, EXTRAVÍA OBJETOS U OLVIDAN CITAS)

FASE LEVE

- DESORIENTACIÓN TEMPORAL : Olvido de fechas, dificultad para seguir el calendario
- Dificultad para encontrar palabras, hablar con frases repetitivas o pausas frecuentes
- menos participación en actividades sociales o hobbies
- Dificultad para resolver problemas simples o tomar decisiones

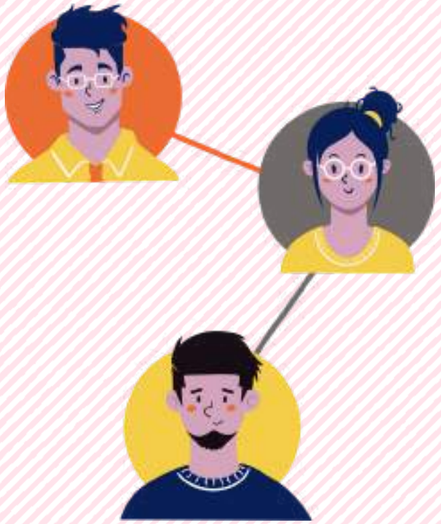
MANIFESTACIONES CLINICAS MODERADO

- Desorientación espacial y temporal más grave: se pierde en lugares familiares o no reconoce fecha o estación

- problemas del lenguaje más evidentes: frases sin sentido, dificultades para mantener conversaciones

- alteraciones del comportamiento : agitación, paranoia, delirios, agresividad o deambulación

MANIFESTACIONES CLINICA AVANZADA



- pérdida grave de la memoria: incluso de familias cercanos y del entorno inmediato
- dependencia total para las actividades básicas: higiene, alimentación, vestimenta.

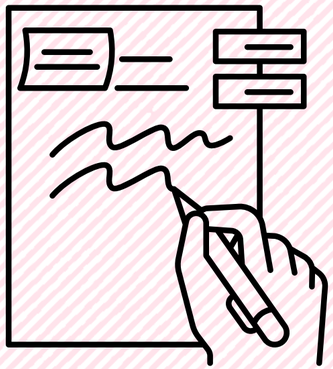
- Afasia severa: incapacidad para hablar o comprender el lenguaje

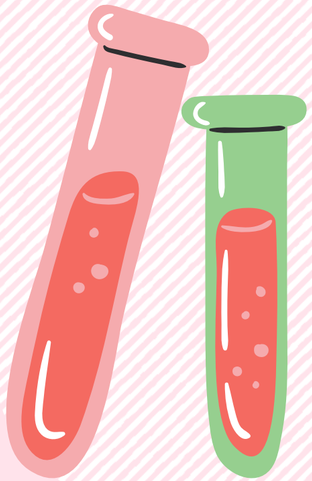
DIAGNOSTICO

PARA DIAGNOSTICAS LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PUEDEN SER:

HISTORIA CLINICA:

reportes de familiares o cuidador sobro la salud general, cambios de conducta, la incapacidad para realizar actividades diarias.





EXAMENES DE LABORATORIO

- hemograma
- serologias si se sospechan causas infecciosas (VIH)
- funcion renal y hepatica

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Mini-Mental State Examinatión (MMSE): evalúa orientación, memoria, atención, lenguaje y habilidades visuoespaciales

DIAGNOSTICO

PARA DIAGNOSTICASR LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PUEDEN SER:

ESTUDIO DE IMAGEN

- resonancia magnética
- tomografía computarizada
- tomografía por emisión de positrones

BIOMARCADORES

- liquido cefalorraquídeo
- biomarcadores en sangre

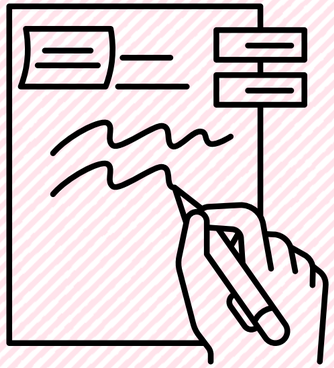
TRATAMIENTO DE ALZHEIMER

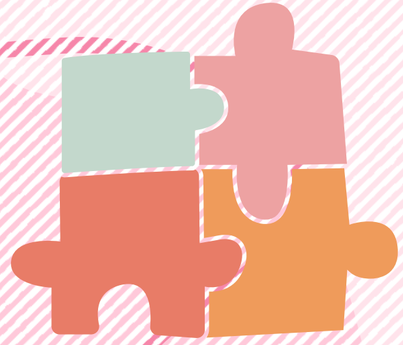
TRATAMIENTO DE ALZHEIMER

NO FARMACOLÓGICO

ESTIMULACIÓN COGNITIVA:

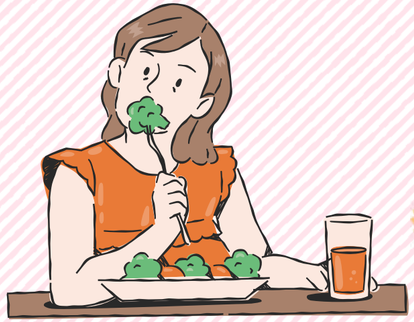
Actividades diseñadas para estimular la memoria, el lenguaje, la atención y otras funciones cognitivas.





TERAPIA OCUPACIONAL:

Ayuda a las personas a realizar actividades de la vida diaria, como vestirse, bañarse, cocinar y comer, de manera más independiente y segura.



ACTIVIDAD FÍSICA:

Ejercicio regular, como caminar, nadar o bailar, ayuda a mejorar la salud física y mental, reducir la agitación y mejorar el estado de ánimo.

TRATAMIENTO DE ALZHEIMER

NO FARMACOLÓGICO

TERAPIA DE REMINISCENCIA:

Se utilizan recuerdos y conversaciones sobre el pasado para estimular la memoria y el bienestar emocional.

MUSICOTERAPIA:

El uso de música para estimular el sistema nervioso y promover la relajación y el bienestar.

TERAPIA CON ANIMALES:

Interacción con animales, como perros, puede reducir el estrés, mejorar el estado de ánimo y promover la socialización.

TRATAMIENTO DE ALZHEIMER

NO FARMACOLÓGICO, BENEFICIOS:

- Retrasar la progresión de la enfermedad: Ayudan a mantener la funcionalidad y la calidad de vida.
- Mejorar la calidad de vida: Promueven el bienestar emocional y la socialización.
- Reducir la agitación y otros problemas de comportamiento: Ayudan a controlar los síntomas no cognitivos.
- Apoyar a los cuidadores: Ayudan a los cuidadores a manejar los desafíos de cuidar a una persona con Alzheimer.

TRATAMIENTO DE ALZHEIMER

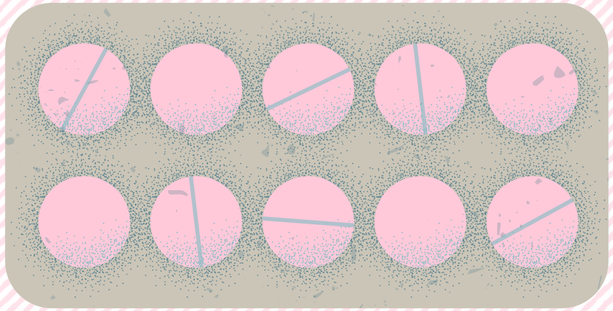
FARMACOLÓGICO

INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA:

Ayudan a aumentar los niveles de acetilcolina en el cerebro, ejemplos: donepezilo, la galantamina y la rivastigmina.

ANTAGONISTAS DE NMDA:

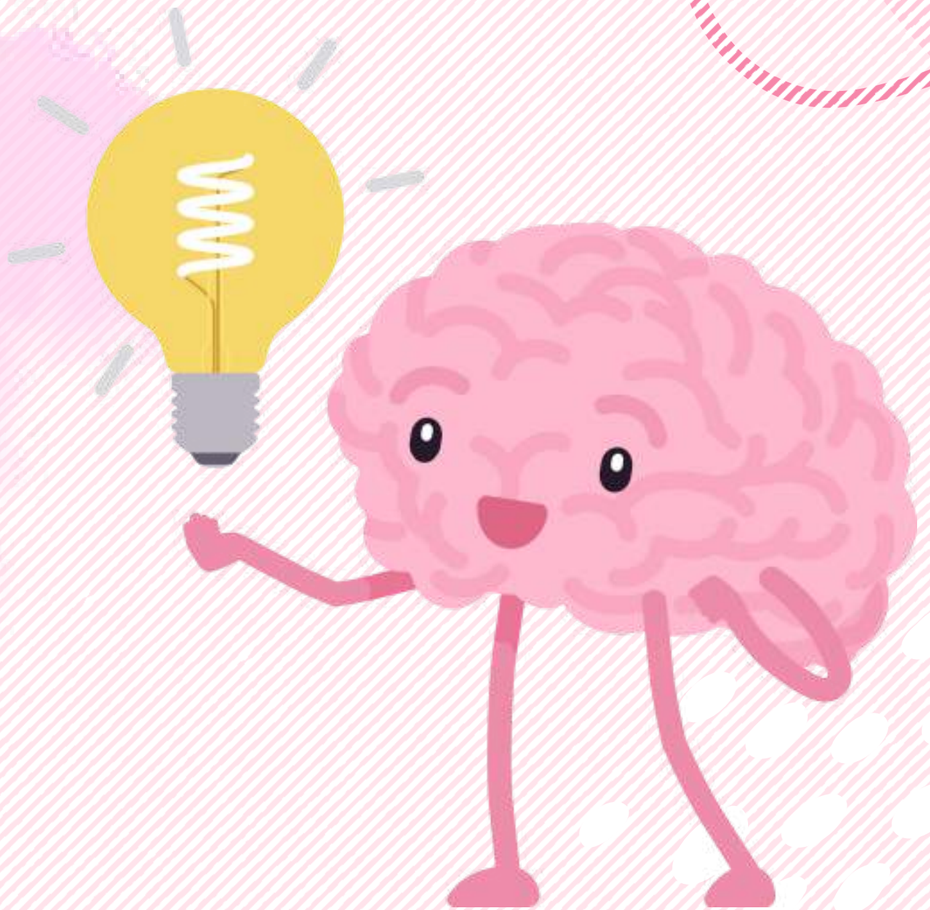
La memantina bloquea la actividad del glutamato, lo que puede ayudar a reducir la excitotoxicidad neuronal.



MEDICAMENTOS QUE REDUCEN LA PROTEÍNA BETA AMILOIDE:

Reducen los depósitos de beta amiloide en el cerebro, lo que podría ayudar a ralentizar el deterioro cognitivo, ejemplos: lecanemab y donanemab.

¿CÓMO SE APLICA LA TERAPIA GÉNICA EN EL TRATAMIENTO DE ALZHEIMER?



TRATAMIENTO DE ALZHEIMER CON TERAPIA GÉNICA

Se centra en la administración de genes específicos al cerebro para modificar las células y corregir la enfermedad.

ESTRATEGIAS:

Introducción de genes que puedan proteger las neuronas

Desactivación de genes que contribuyen a la enfermedad.

OBJETIVO:

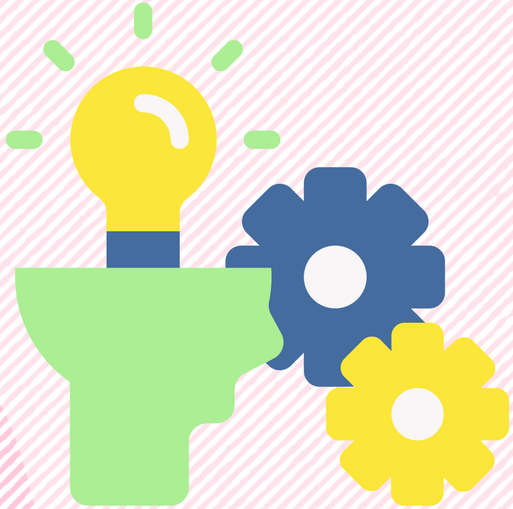
Frenar el avance de la enfermedad y mejorar la salud de los pacientes.

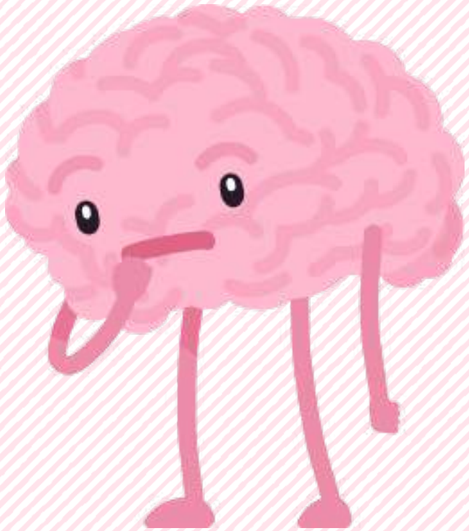
TRATAMIENTO DE ALZHEIMER CON TERAPIA GÉNICA

Cómo se aplica la terapia génica en Alzheimer:

ADMINISTRACIÓN DIRECTA EN EL CEREBRO:

En su forma actual, requiere la administración directa del gen a través de una inyección en el cerebro, lo que implica una técnica invasiva.





VECTORES VIRALES:

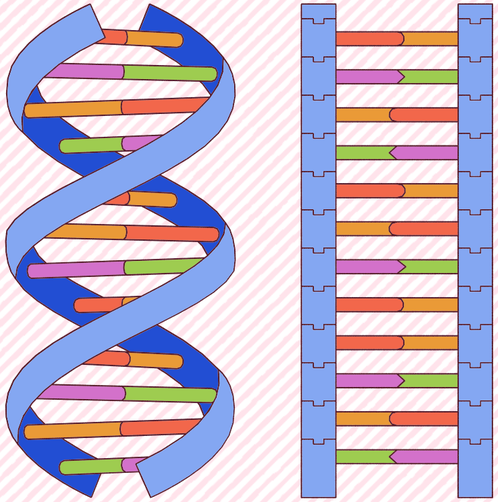
Los vectores virales se utilizan para transportar los genes terapéuticos al cerebro, permitiendo la transferencia de genes a las células.

TRATAMIENTO DE ALZHEIMER CON TERAPIA GÉNICA

Cómo se aplica la terapia génica en Alzheimer:

MODIFICACIÓN DE GENES:

La terapia génica busca modificar genes específicos que están implicados en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, como el gen APOE.



DESACTIVACIÓN DE GENES:

Otra estrategia es desactivar genes que pueden estar contribuyendo a la enfermedad, como los genes asociados a la producción de placas beta-amiloide.

TRATAMIENTO DE ALZHEIMER CON TERAPIA GÉNICA

Cómo se aplica la terapia génica en Alzheimer:

PRUEBAS DE EFICACIA:

Los ensayos clínicos, como el de Lexeo Therapeutics, buscan demostrar la eficacia y seguridad de la terapia génica en modelos animales y, eventualmente, en humanos.

FUNDAMENTOS DE LA TERAPIA GÉNICA EN EL ALZHEIMER

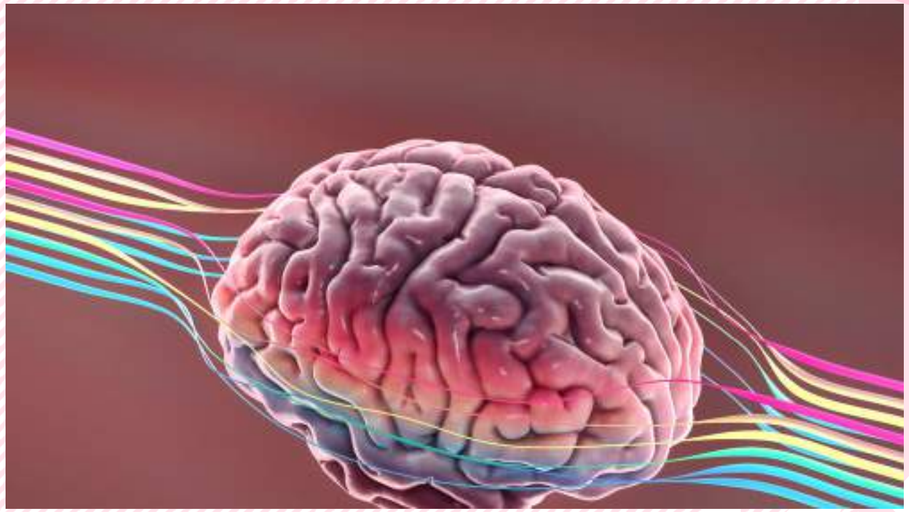
¿POR QUÉ TERAPIA GÉNICA EN EL ALZHEIMER?

EL ALZHEIMER ES UNA ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA CARACTERIZADA POR LA ACUMULACIÓN DE PROTEÍNA B-AMILOIDE, OVILLOS DE TAU Y PÉRDIDA SINÁPTICA. LOS TRATAMIENTOS ACTUALES SOLO ALIVIAN SÍNTOMAS. LA TERAPIA GÉNICA OFRECE UNA POSIBILIDAD DE ACTUAR SOBRE LAS CAUSAS MOLECULARES.

FUNDAMENTO BIOPATOLÓGICO: EL ALZHEIMER COMO ENFERMEDAD DE BASE GENÉTICA Y MOLECULAR

- ALZHEIMER FAMILIAR (TEMPRANO): ASOCIADO A MUTACIONES EN GENES COMO APP, PSEN1 Y PSEN2, QUE ALTERAN EL PROCESAMIENTO DE LA PROTEÍNA PRECURSORA DE AMILOIDE, FAVORECIENDO LA FORMACIÓN DE PLACAS TÓXICAS DE B-AMILOIDE (AB).

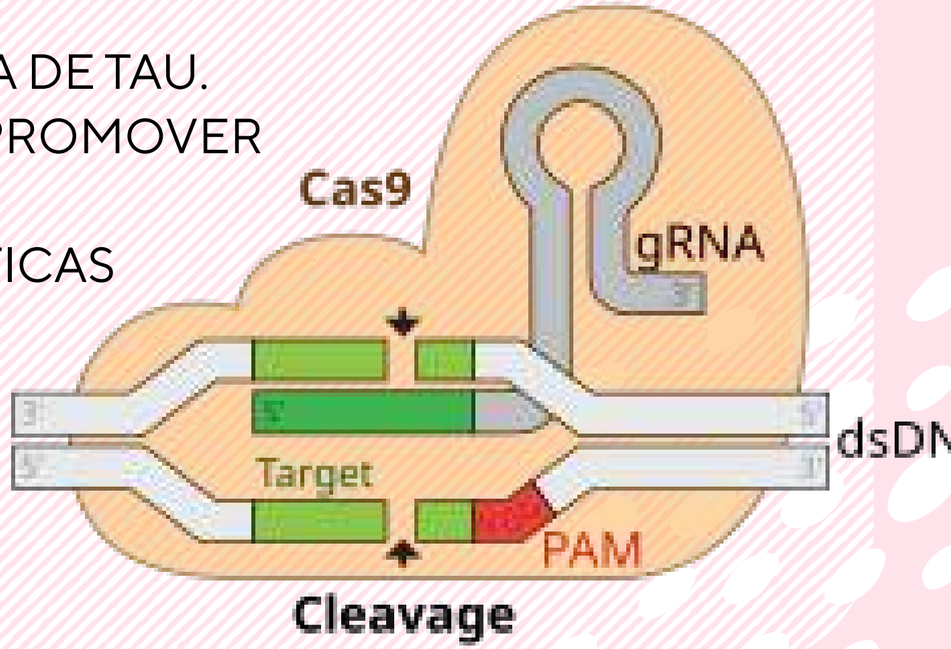
- ALZHEIMER ESPORÁDICO (TARDÍO): SE RELACIONA CON VARIANTES GENÉTICAS COMO EL APOE4, QUE AUMENTAN LA SUSCEPTIBILIDAD A LA ENFERMEDAD A TRAVÉS DE MECANISMOS COMO DISFUNCIÓN DEL TRANSPORTE DE LÍPIDOS, INFLAMACIÓN Y ELIMINACIÓN DEFICIENTE DE AB.



FUNDAMENTO TERAPÉUTICO: INTERVENCIÓN CAUSAL Y NO SOLO SINTOMÁTICA

CORREGIR O MODULAR LOS PROCESOS BIOLÓGICOS ALTERADOS EN LA ENFERMEDAD, TALES COMO:

- DISMINUIR LA PRODUCCIÓN O AUMENTAR LA ELIMINACIÓN DE B-AMILOIDE.
- REDUCIR LA FOSFORILACIÓN Y ACUMULACIÓN PATOLÓGICA DE TAU.
- ESTIMULAR FACTORES DE CRECIMIENTO NEURONAL PARA PROMOVER LA PLASTICIDAD SINÁPTICA Y LA NEUROREGENERACIÓN.
- REVERTIR O PROTEGER CONTRA PREDISPOSICIONES GENÉTICAS COMO EL GEN APOE4.



FUNDAMENTO TECNOLÓGICO: HERRAMIENTAS MOLECULARES AVANZADAS

EL AVANCE EN INGENIERÍA GENÉTICA HA REVOLUCIONADO LA POSIBILIDAD DE INTERVENIR DE FORMA PRECISA Y SEGURA EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS COMO EL ALZHEIMER, GRACIAS AL DESARROLLO DE HERRAMIENTAS MOLECULARES SOFISTICADAS QUE PERMITEN MODULAR O CORREGIR PROCESOS PATOLÓGICOS A NIVEL GENÉTICO:

A. VECTORES VIRALES

LOS VIRUS ADENO-ASOCIADOS (AAV) SON LOS VECTORES MÁS UTILIZADOS EN EL CONTEXTO DEL ALZHEIMER DEBIDO A SU ALTA AFINIDAD POR EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (NEUROTROFISMO), BAJA INMUNOGENICIDAD Y CAPACIDAD PARA INDUCIR EXPRESIÓN GÉNICA ESTABLE. ESTOS VECTORES SE EMPLEAN PARA:

- INTRODUCIR GENES NEUROPROTECTORES COMO BDNF O NGF.
- TRANSPORTAR GENES CORRECTORES QUE REGULEN EL METABOLISMO DEL PÉPTIDO B-AMILOIDE.

B. CRISPR/CAS9

ESTE SISTEMA DE EDICIÓN GENÓMICA PERMITE CORREGIR MUTACIONES ESPECÍFICAS EN GENES CLAVE COMO APP, PSEN1 Y PSEN2. PERMITE:

- ELIMINAR REGIONES DEL GENOMA QUE PRODUCEN VARIANTES TÓXICAS.
- INSERTAR VARIANTES PROTECTORAS, COMO APOE2 EN LUGAR DE APOE4.

FUNDAMENTO EXPERIMENTAL: EVIDENCIA EN MODELOS ANIMALES Y HUMANOS

A. MODELOS ANIMALES EN RATONES TRANSGÉNICOS QUE IMITAN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER SE HA OBSERVADO QUE LA TERAPIA GÉNICA PUEDE:

- REDUCIR NIVELES DE B-AMILOIDE Y TAU.
- RESTAURAR FUNCIONES COGNITIVAS COMO LA MEMORIA.
- PROTEGER NEURONAS DEL HIPOCAMPO Y CORTEZA.
- DISMINUIR INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO.

B. ENSAYOS CLÍNICOS EN HUMANOS ACTUALMENTE HAY INVESTIGACIONES EN FASES I Y II QUE EXPLORAN:

- AAV-BDNF Y AAV-NGF PARA PROMOVER NEUROPROTECCIÓN.
- REEMPLAZO DE APOE4 POR APOE2.
- AAV-HTERT PARA MODULAR LA TELOMERASA Y RALENTIZAR EL ENVEJECIMIENTO NEURONAL.

FUNDAMENTO ÉTICO Y SOCIAL: MEDICINA DE PRECISIÓN Y NEUROPROTECCIÓN ANTICIPADA

A. PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN

- IDENTIFICACIÓN DE INDIVIDUOS CON RIESGO GENÉTICO (COMO PORTADORES DE APOE4).
- INTERVENCIÓN ANTES DE LA APARICIÓN DE SÍNTOMAS PARA PREVENIR DAÑO NEURONAL IRREVERSIBLE.

B. RESPONSABILIDAD ÉTICA

- NECESIDAD DE CONSENTIMIENTO INFORMADO Y EVALUACIÓN RIGUROSA DE RIESGOS.
- MONITOREO CONTINUO DE LA SEGURIDAD.

APLICACIONES ACTUALES DE LA TERAPIA GENICA ALZHEIMER

APLICACION ACTUAL

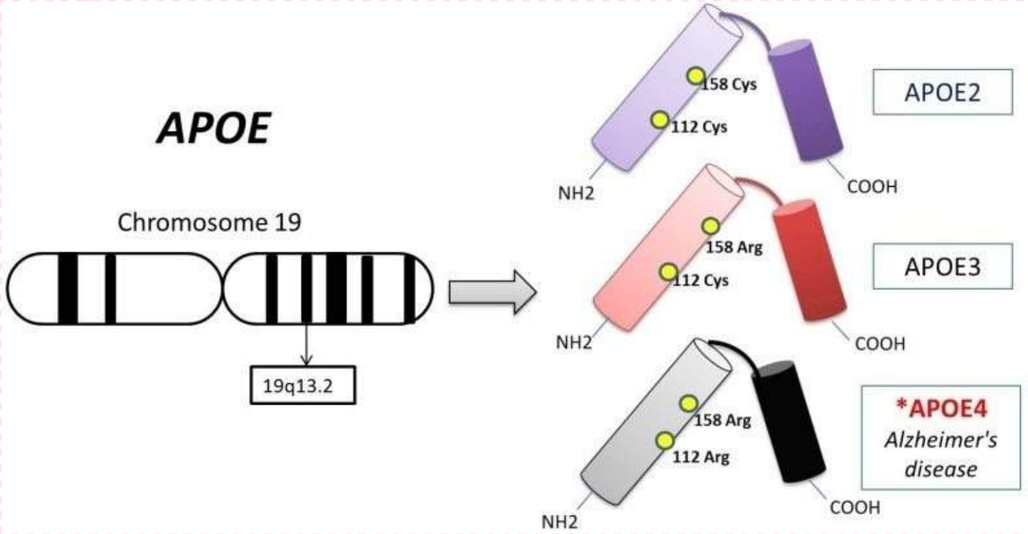
Aunque la terapia génica para el Alzheimer aún está en fase experimental o en ensayos clínicos tempranos, ya existen varias estrategias que se están aplicando o probando, principalmente en modelos animales y ensayos clínicos fase I/II en humanos.

MODIFICACIÓN DEL GEN APOE

El gen APOE ε4 es el mayor factor de riesgo genético para el Alzheimer esporádico.

Terapias en investigación buscan:

- Silenciar APOE ε4 para que no se exprese.
- Editar el gen APOE ε4 y convertirlo en APOE ε2, que es una variante protectora.
- Uso de CRISPR/Cas9 para lograr esa edición genética.



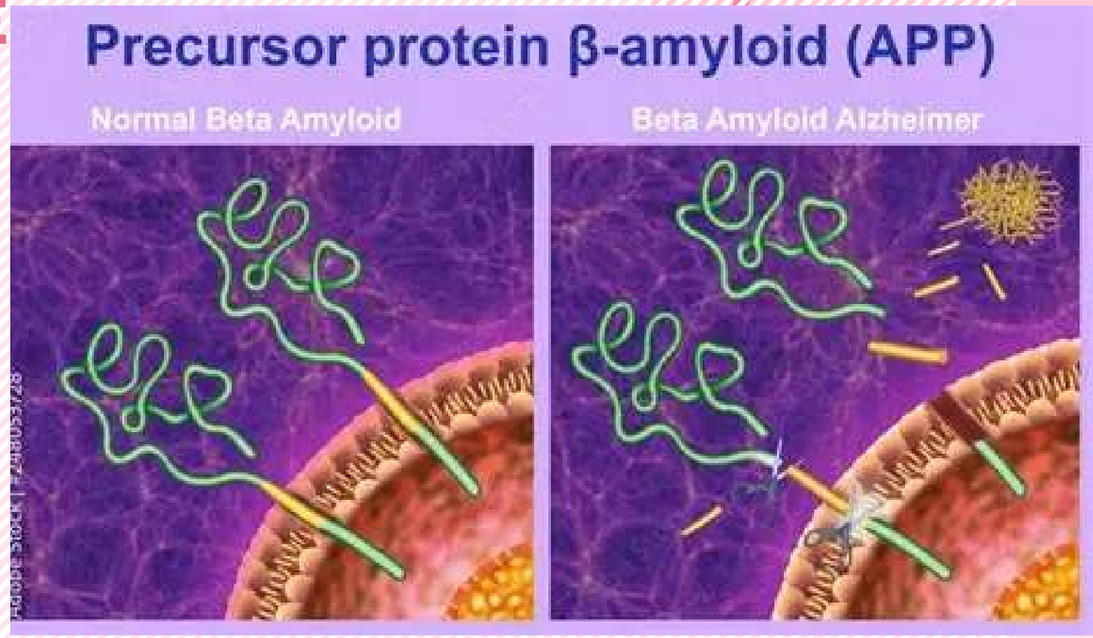
Objetivo: Disminuir el riesgo de neurodegeneración en pacientes con predisposición genética.

REDUCCIÓN DE LA PROTEÍNA B-AMILOIDE

Genes implicados: APP, PSEN1, PSEN2.

Estrategias:

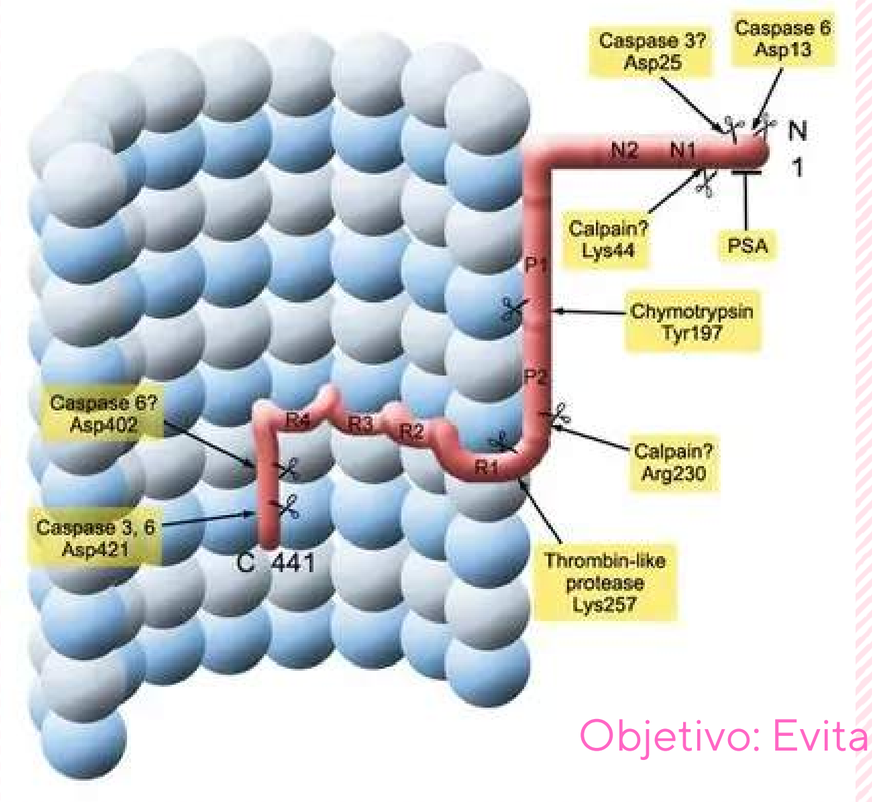
- Interferir la producción de APP usando ARN interferente (ARNi).
- Reducir la actividad de PSEN1/2, que forman parte de la γ-secretasa, enzima que genera β-amiloide.
- CRISPR/Cas9 para eliminar o editar regiones mutadas de estos genes.



Objetivo: Prevenir la formación de placas amiloides que dañan las neuronas.

AUMENTO DE FACTORES NEUROPROTECTORES

- Genes utilizados: BDNF (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro) NGF (Factor de Crecimiento Nervioso)
- Vectores virales (AAV) se usan para introducir estos genes en áreas del cerebro como el hipocampo.



DISMINUCIÓN DE LA PROTEÍNA TAU ANORMAL

El gen MAPT codifica la proteína tau, que en el Alzheimer se vuelve tóxica.

Terapias actuales:

- Silenciar MAPT mediante ARNi para que se produzca menos tau.
- Editar sitios de fosforilación anormal, que es lo que vuelve tóxica a la proteína.

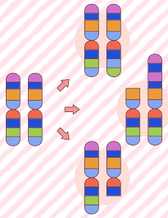
Objetivo: Evitar la formación de ovillos neurofibrilares, otro sello del Alzheimer.

REDUCCIÓN DE LA NEUROINFLAMACIÓN

En Alzheimer hay activación crónica de microglía y liberación de citocinas proinflamatorias.

TERAPIAS COMBINADAS

Algunas estrategias combinan varias terapias génicas.



VENTAJAS, LIMITACIONES Y DESAFÍOS ACTUALES

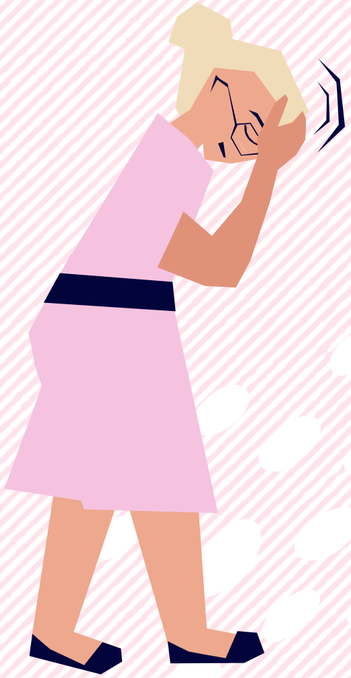
LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ES LA CAUSA MÁS COMÚN DE DEMENCIA A NIVEL MUNDIAL. SI BIEN EN LAS ÚLTIMAS DÉCADAS SE HAN PRODUCIDO IMPORTANTES AVANCES EN SU COMPRENSIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO, PERSISTEN IMPORTANTES LIMITACIONES Y RETOS QUE DEBEN ABORDARSE PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES Y SUS FAMILIAS.

VENTAJAS

1. Avances en el diagnóstico precoz
2. Nuevos tratamientos farmacológicos
3. Terapias combinadas y personalizadas
4. Intervenciones no farmacológicas eficaces
5. Avances en neuroimagen y análisis de datos
6. Participación creciente en investigación
7. Concientización social y detección en atención primaria

DESVENTAJAS

1. Falta de cura definitiva
2. Acceso limitado a diagnóstico y tratamiento
3. Efectos adversos de nuevos medicamentos
4. Diagnóstico complejo y tardío
5. Carga física y emocional sobre los cuidadores
6. Estigmatización y exclusión social
7. Escasa adherencia a tratamientos
8. Falta de apoyo sistemático al cuidador
9. Procesos regulatorios lentos
10. Poca inversión en investigación básica

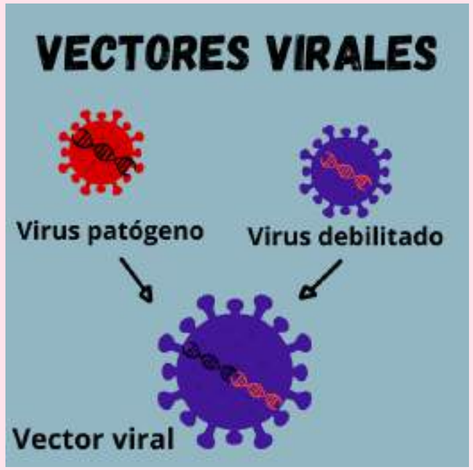


DESAFIOS ACTUALES

1. Comprensión incompleta de la fisiopatología
2. Necesidad de biomarcadores accesibles y precisos
3. Envejecimiento poblacional y aumento de casos
4. Diseño más inclusivo de ensayos clínicos
5. Carga física y emocional sobre los cuidadores
6. Exploración de nuevos enfoques terapéuticos
7. Desigualdades en políticas públicas y atención integral
8. Impacto económico creciente

MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN Y EJEMPLOS ACTUALES DE INVESTIGACIÓN

METODOS DE ADMINISTRACION EN TERAPIA GENICA PARA ALZHEIMER



1. vectores virales

son los más utilizados por su eficacia para ingresar material genetico a las neuronas.

1.1 tipos comunes

- AVV (adeno-Associated Virus):

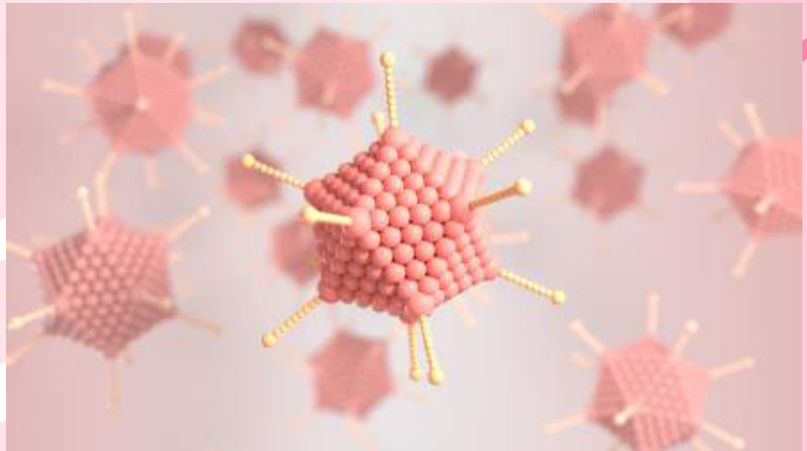
alta seguridad, no patogeno, capaz de transducir neuronas.

- lentivirus:

permite una integracion estable en el genoma de celulas no replicativas.

- adenovirus:

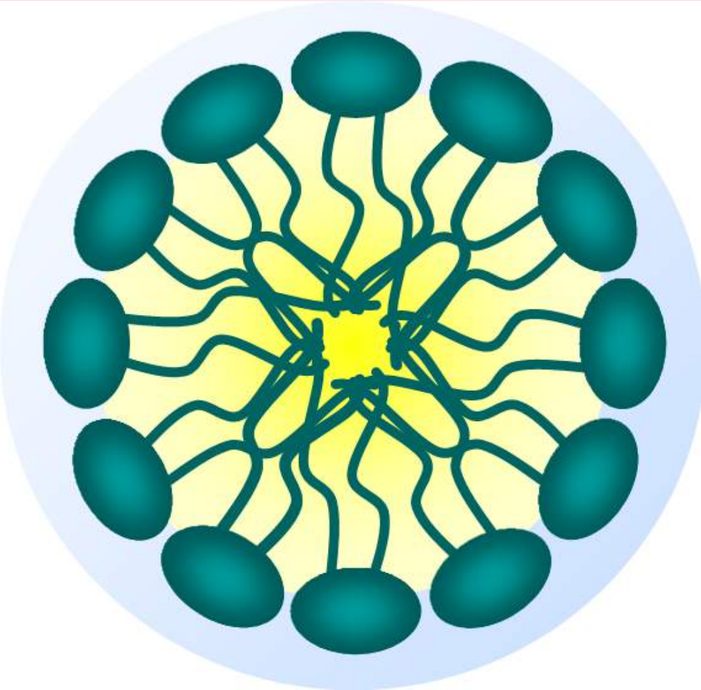
alta capacidad de carga genetica, pero mayor inmunogenicidad.



METODOS DE ADMINISTRACION EN TERAPIA GENICA PARA ALZHEIMER

2. vectores no virales

- nanoparticulas lipidicas, polimeros, electroporacion, magnetofeccion.
- menor inmunogenicidad, pero menos eficientes que los virales.



METODOS DE ADMINISTRACION EN TERAPIA GENICA PARA ALZHEIMER

3. edicion genica (CRISPR-Cas9)

en investigacion preclinica permite eliminar o corregir mutaciones especificas en genes como APP, PSEN1, PSEN2.

METODOS DE ADMINISTRACIÓN EN TERAPIA GENICA PARA ALZHEIMER

- **via de administración**

  inyección intracerebral:

  directa al cerebro, más precisa pero invasiva.

  inyección intratecal o intraventricular:

  en el líquido cefalorraquídeo, permite mejor difusión.

  inyección intravenosa sistémica:

  menos invasiva, aunque con menor especificidad cerebral.

EJEMPLOS ACTUALES DE INVESTIGACION

1. *terapia con NGF (Nerve Growth Factor)*

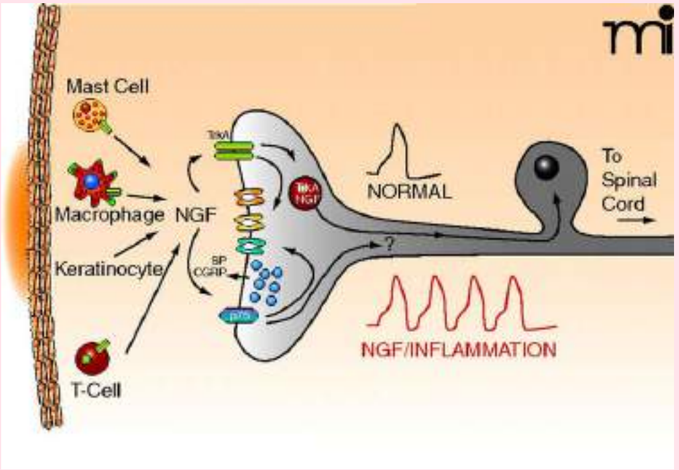
NGF es una proteína que protege y estimula neuronas colinérgicas, que son muy afectadas por el Alzheimer.

EJEMPLO:

- estudio CERE-110:

usaron un virus AAV2 que lleva el gen de NGF.

- su administración es de forma directa en el cerebro (intraparenquimatosa).



RESULTADOS:

en la fase I y II hay una seguridad aceptable y evidencia de activación neuronal positiva.

algunas neuronas mostraron crecimiento.

EJEMPLOS ACTUALES DE INVESTIGACION

2. terapia con BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)

BDNF es una proteína clave para la memoria y la plasticidad sináptica.

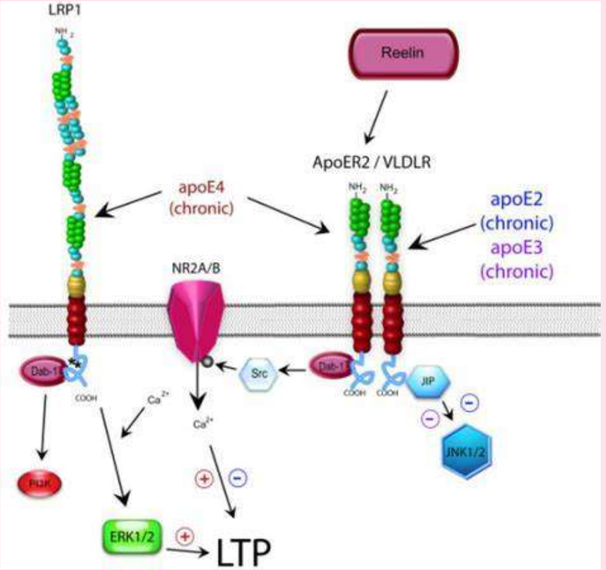
EJEMPLO:

- en modelos animales con alzheimer, AAV-BDNF ha mostrado mejora en la memoria y reduccion del daño simpatica.

EJEMPLOS ACTUALES DE INVESTIGACION

3. Terapia con ApoE2 para portadores de ApoE4

-- ApoE4 es un gen que aumenta mucho el riesgo genetico de Alzheimer.
– ApoE2 es una version “protectora” del mismo gen.



EJEMPLO:

ensayo clinico en humanos donde se usa virus AAV para introducir el gen ApoE2 en el cerebro de personas con dos copias del gen ApoE4.

en la fase I, evalua seguridad y si es posible cambiar el equilibrio de genes.

EJEMPLOS ACTUALES DE INVESTIGACION

4. terapia con neprilisina

neprilisina es una enzima que degrada la proteina B-amiloide, la cual forma placas en el cerebro de pacientes con Alzheimer.

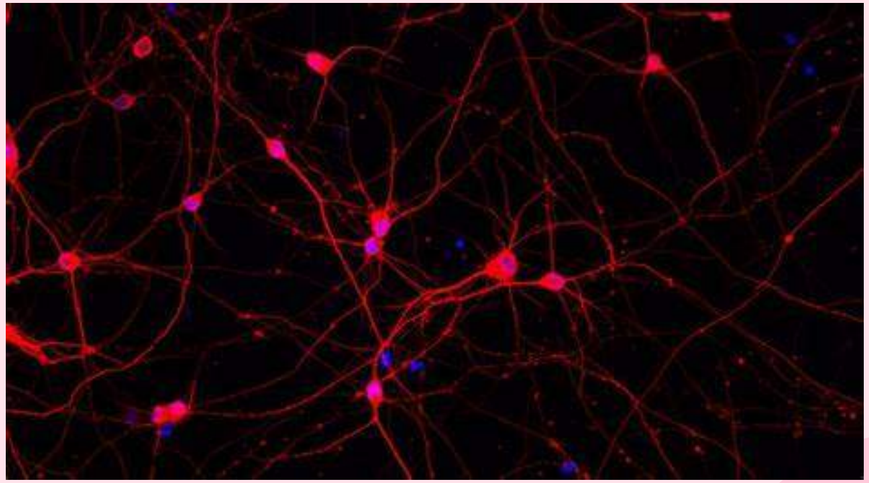
EJEMPLO:

en animales, usaron AAV para insertar el gen de neprilisina lo que:

- disminuyo la cantidad de placas amiloides.
- mejoro el comportamiento y la memoria.

EJEMPLOS ACTUALES DE INVESTIGACION

5. IONIS-MAPTRx (Terapia contra la proteína tau)



lo que hace es usar oligonucleótidos anti-sentido (ASO), una forma de terapia genética para reducir la producción de proteína tau, que este también se acumula en el Alzheimer.

EJEMPLO:

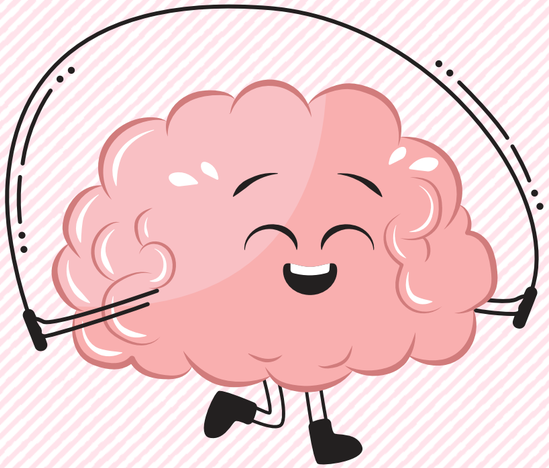
- ensayo clínico en humanos

– fase I, muestra que reduce tau en el líquido cefalorraquídeo.

– la via de administración es inyección intratecal en el líquido cefalorraquídeo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Departamento de Práctica Farmacéutica, E. W. (2024). SciELO. Obtenido de Avances en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: una revisión exhaustiva.: https://www.scielo.br/j/dn/a/h6d5q4GywcGLXFTZpDrTf7S/



¡MUCHAS

GRACIAS!