



REVISIÓN

Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer

M. Altuna-Azkargorta^{a,✉} y M. Mendioroz-Iriarte^{a,b}^a Laboratorio de Neuroepigenética, Navarrabiomed, Complejo Hospitalario de Navarra, Universidad Pública de Navarra (UPNA), IdiSNA, Pamplona, España^b Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 30 de diciembre de 2017; aceptado el 1 de marzo de 2018

Accesible en línea el 8 de mayo de 2018

PALABRAS CLAVE

Demencia;
Enfermedad de
Alzheimer;
Diagnóstico precoz;
Biomarcadores
sanguíneos

Resumen

Introducción: El diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer mediante la utilización de biomarcadores podría facilitar la instauración y monitorización de intervenciones terapéuticas tempranas con potencial capacidad para modificar significativamente el curso de la enfermedad.

Desarrollo: Los biomarcadores clásicos de líquido cefalorraquídeo y de neuroimagen estructural y funcional aprobados tienen una aplicación clínica limitada, dado su carácter invasivo o su elevado coste. La identificación de biomarcadores más accesibles y menos costosos, como los sanguíneos, facilitaría su aplicación en la práctica clínica. Se presenta una revisión bibliográfica de los principales biomarcadores bioquímicos sanguíneos con potencial utilidad para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

Conclusiones: Los biomarcadores sanguíneos son coste y tiempo efectivos con respecto a los marcadores de líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, la aplicabilidad inmediata de los biomarcadores bioquímicos sanguíneos en la práctica clínica es poco esperable. Las principales limitaciones estriban en la dificultad para la medición y estandarización de los umbrales entre los diferentes laboratorios y en los fallos de replicación de resultados. Entre todas las moléculas estudiadas, los biomarcadores de apoptosis y neurodegeneración, al igual que los paneles de biomarcadores obtenidos mediante aproximaciones ómicas —como la metabolómica de forma aislada o combinada— ofrecen los resultados más prometedores.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

✉ Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mialaz@gmail.com (M. Altuna-Azkargorta).

KEYWORDS

Dementia;
Alzheimer disease;
Early diagnosis;
Blood biomarkers

Blood biomarkers in Alzheimer's disease**Abstract**

Introduction: The early diagnosis of Alzheimer's disease (AD) via the use of biomarkers could facilitate the implementation and monitoring of early therapeutic interventions with the potential capacity to significantly modify the course of the disease.

Development: Classic cerebrospinal fluid biomarkers and approved structural and functional neuroimaging have a limited clinical application given their invasive nature and/or high cost. The identification of more accessible and less costly biomarkers, such as blood biomarkers, would facilitate application in clinical practice. We present a literature review of the main blood biochemical biomarkers with potential use for diagnosing Alzheimer's disease.

Conclusions: Blood biomarkers are cost and time effective with regard to cerebrospinal fluid biomarkers. However, the immediate applicability of blood biochemical biomarkers in clinical practice is not very likely. The main limitations come from the difficulties in measuring and standardising thresholds between different laboratories and in failures to replicate results. Among all the molecules studied, apoptosis and neurodegeneration biomarkers and the biomarker panels obtained through omics approaches, such as isolated or combined metabolomics, offer the most promising results.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente, responsable del 50-70% de los casos de demencia¹⁻⁷, con una previsión de hasta 115 millones de personas afectadas para el año 2050⁸⁻¹⁰. En la actualidad, la demencia es la tercera causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares y el cáncer³.

A pesar de su gran impacto, la patogénesis de la EA permanece en gran medida desconocida. La hipótesis más aceptada es la de la cascada amiloidea¹⁰⁻¹³, aunque también se han descritos trastornos de la homeostasis del calcio, colesterol y glucosa como factores contribuyentes a la patogenia de la EA⁴. Además, se ha postulado que la enfermedad micro- y macrovascular podría contribuir a la generación de enfermedad amiloidea y neurodegeneración, precediendo al desarrollo de la demencia asociada a la EA¹¹.

Por otro lado, se estima que los procesos neurodegenerativos pueden comenzar hasta 20-30 años antes del inicio de los síntomas^{3,14}. La detección precoz de la EA en etapas presintomáticas ofrecería una gran oportunidad para establecer intervenciones terapéuticas tempranas y con mayor probabilidad de éxito, puesto que se realizarían antes de que el daño sináptico y la pérdida neuronal estuvieran extendidos. En este escenario, resultaría muy útil la incorporación a la práctica clínica de nuevos biomarcadores, más accesibles y menos costosos que los biomarcadores clásicos¹⁵.

En este trabajo, se presenta una revisión bibliográfica de los principales biomarcadores bioquímicos sanguíneos con potencial utilidad en la práctica clínica para el diagnóstico de la EA.

Utilidad y limitaciones de los biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer

La principal limitación de los biomarcadores clásicos de la EA —biomarcadores «core» en líquido cefalorraquídeo (LCR), Aβ, tau-total (tau-t) y tau fosforilada (tau-p), y PET de metabolismo de glucosa y depósito amiloide^{4,16-23}— es su carácter invasivo y coste excesivo, lo que dificulta su aplicación en la práctica clínica²⁴.

La sangre es un fluido accesible que puede utilizarse como origen de potenciales biomarcadores de cribado o diagnóstico para EA. Además, los biomarcadores sanguíneos son coste y tiempo efectivos con respecto a los marcadores de LCR^{2,18,25,26}. Los biomarcadores deben estar relacionados con características específicas de la enfermedad, tener gran sensibilidad y especificidad para EA y ser reproducibles, no invasivos, fáciles de realizar y de bajo coste⁹. Cumpliendo los anteriores postulados, los biomarcadores sanguíneos podrían identificar a pacientes en riesgo de presentar EA, de progresión de deterioro cognitivo leve (DCL) a EA y de progresión rápida dentro de la EA clínicamente establecida⁸.

Una de las dificultades para la identificación de biomarcadores sanguíneos en la EA estriba en que es una enfermedad lentamente progresiva y que se desconoce el grado de pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, se ha descrito la existencia de disfunción de la barrera hematoencefálica en los pacientes con EA, lo que implicaría la existencia de intercambio de proteínas y otras moléculas entre el LCR y la sangre¹⁶.

Otra limitación es que la sangre es un fluido complejo con múltiples factores de confusión: son necesarios protocolos estandarizados para la preparación de la muestra y su análisis^{17,25}. Las diferencias descritas en concentraciones de analitos específicos podrían deberse a falta de estandarización de los métodos de calibración, a diferentes diluciones de muestras biológicas, a variabilidad en los anticuerpos utilizados y a diferencias de sensibilidad y fiabilidad instrumental^{2,25}.

Las aproximaciones para identificar biomarcadores sanguíneos de EA se pueden dividir en dirigidas a identificar moléculas concretas (candidatas) relacionadas con mecanismos patogénicos conocidos y a explorar de forma no sesgada un perfil sérico o plasmático de moléculas mediante tecnologías ómicas²⁵.

Identificación de biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer con aproximación «molécula candidata»

Péptidos A β

Se han intentado identificar marcadores de enfermedad amiloidea en sangre periférica, dada la creencia de que la amiloidogénesis es el centro de la patogenia de la EA⁹ (tabla 1).

La isoforma de A β -42 es el principal componente de placas seniles¹. Es un producto de degradación de la proteína precursora de amiloide y puede producir daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN) mediante mecanismos de estrés oxidativo. El A β circulante tiene origen tanto periférico como central. Se ha observado que diferentes factores bioquímicos, técnicos, clínicos, demográficos y genéticos afectan a los niveles de péptido A β . Por ejemplo, el A β circulante se une a proteínas plasmáticas y a las paredes de los tubos de ensayo, dado su carácter hidrofóbico, e induce enmascaramiento de epítomos e interferencia analítica¹⁶.

Existe una pobre correlación entre los niveles de A β en sangre y el LCR¹. Aun así, se ha detectado un incremento de A β 1-42 sérico en pacientes con EA con respecto a controles, que es más llamativo en pacientes con EA familiar o

asociada^{3,17} a trisomía 21. Los niveles plasmáticos elevados de A β -42, bajos de A β -40 y un ratio A β -42/A β -40 reducido en pacientes con edad avanzada podrían indicar conversión de normalidad cognitiva a DCL o EA³.

Sin embargo, debido a la influencia de múltiples factores, la imposibilidad para reproducir muchos de los resultados y su controversia, actualmente no se puede establecer un claro papel de A β como biomarcador plasmático^{3,25}.

Proteína tau y enzimas relacionadas con su fosforilación

La fosforilación de la proteína tau en diferentes residuos regula su capacidad para formar oligómeros y agregados^{3,9} que contribuirán a la formación de ovillos neurofibrilares.

Los métodos basados en la técnica de inmunoanálisis ELISA no tienen suficiente sensibilidad para detectar concentraciones bajas de tau plasmática^{1,2}, pero sí una nueva técnica ultrasensible de inmunoanálisis. Mediante esta técnica se han detectado concentraciones plasmáticas de tau más elevadas en pacientes con EA con respecto a DCL y controles. La correlación entre tau plasmática y tau en LCR es muy débil, prácticamente inexistente²⁷.

La detección de proteína tau en plasma se ha asociado con una mayor pérdida longitudinal de volumen hipocámpico y de grosor cortical en regiones específicamente afectas en EA, como la corteza entorrinal, la región inferomedial del lóbulo temporal, el giro fusiforme y el precuneus^{26,28,29}.

Se ha postulado que los niveles de tau-t y tau-p se correlacionarían con las puntuaciones en test neuropsicológicos y podrían discriminar a pacientes con EA de los de DCL, y estos de los controles^{1,4,8,25,27}. Sin embargo, la existencia de un gran solapamiento entre los valores de controles y pacientes dificulta su empleo como biomarcador^{25,26}.

La proteína tau plasmática podría ser un marcador inespecífico de neurodegeneración, al objetivarse incrementado en pacientes con ictus isquémico, traumatismo craneoencefálico y prionopatías¹⁶. Pero la asociación descrita entre niveles de tau plasmático y atrofia en regiones específicamente afectas en la EA permite plantearla como un potencial marcador de cribado de EA precoz¹⁷.

Tabla 1 Listado de biomarcadores identificados con aproximación molécula candidata con posible finalidad diagnóstica en EA

Molécula	Vía patogénica	Tendencia en la enfermedad
A β 1-42	Amiloidogénica	Incremento en EA y DCL frente a controles
Tau-t y Tau-p	Taupatía	Incremento en EA y DCL frente a controles
GSK-3 β	Taupatía	Incremento en EA y DCL frente a controles
DYRK1A	Taupatía Amiloidogénica	Disminución en EA y DCL frente a controles
NF-L	Neurodegeneración	Incremento en EA y DCL frente a controles
BDNF	Neurodegeneración	Disminución en EA frente a controles, pero no en DCL
TNF α	Inflamatoria	Incremento en EA y DCL frente a controles
CCL-1	Inflamatoria	Incremento en EA y DCL frente a controles
Monoamino oxidasa B	Daño vascular	Incremento en EA y DCL frente a controles
Actividad fosfolipasa 2	Daño vascular	Incremento en EA frente a controles
BACE-1	Daño vascular	Incremento en EA y DCL frente a controles
Homocisteína	Daño vascular	Incremento en EA frente a controles.
ácido fólico	Daño vascular	Disminución en EA frente a controles
Cistatina C	Daño vascularAmiloidogénica	Disminuido en EA y DCL frente a controles
Clusterina	Amiloidogénica	Incremento en EA y DCL frente a controles

BDNF: factor neurotrófico derivado de cerebro

Algunas proteína-quinasas, entre ellas la quinasas-glicógeno-sintetasa-3 β (GSK-3 β), se han relacionado con la hiperfosforilación de proteína tau³. Los niveles plasmáticos de GSK-3 β estarían significativamente incrementados en pacientes con EA y DCL frente a controles de la misma edad, lo que lo convierte en un potencial biomarcador¹⁷.

Por otra parte, DYRK1A (*dual specificity tyrosine-phosphorylation regulated kinase A*) está implicada en la hiperfosforilación de tau. Esta enzima vincula la enfermedad amiloidea y tau, al regularse los niveles de DYRK1A por los niveles de A β . Los niveles sanguíneos de DYRK1A son significativamente menores en pacientes con EA respecto a controles, incluso en estadios precoces de la enfermedad⁹, lo que lo habilita como potencial biomarcador de diagnóstico precoz. También se ha relacionado DYRK1A con la disregulación de vías neurotróficas, sobre todo, del factor neurotrófico derivado de cerebro, molécula con múltiples funciones en la plasticidad sináptica y la supervivencia neuronal, y cuyos niveles sanguíneos están disminuidos en fases moderadas-avanzadas de la EA^{9,30}.

Neurofilamento ligero

Los pacientes con EA presentan concentraciones elevadas de neurofilamento ligero (NF-L), marcador de daño neuronal, en el LCR²⁶. Además, existe una excelente correlación entre los niveles plasmáticos y en LCR^{1,17}. Los niveles plasmáticos de NF-L están elevados en pacientes con EA y DCL A β positivos y están asociados con el grado de deterioro cognitivo (puntuación en *MiniMental Test* y *Trail Making Test* parte B) y con alteraciones descritas en neuroimagen al diagnóstico y evolución de la enfermedad. Sin embargo, la elevación plasmática de NF-L no es específica de la EA: se detecta en otras enfermedades neurodegenerativas y se considera, por tanto, como un marcador de neurodegeneración²⁶.

Biomarcadores basados en la hipótesis inflamatoria de la enfermedad de Alzheimer

En la hipótesis inflamatoria, la neuroinflamación no es consecuencia de la neurodegeneración, sino un factor patogénico en fases iniciales y en la progresión de la enfermedad que perpetuaría el daño neuronal, con activación de microglía y linfocitos T periféricos e implicación del sistema inmune innato¹⁰. El depósito de tau activaría la microglía y los astrocitos. Además, las formas insolubles de A β actuarían sobre los receptores *toll-like*, mientras que las A β solubles serían fagocitadas por la microglía, activando las proteína-quinasas-mitógeno-activadas y estimulando la producción de genes proinflamatorios y citocinas, lo que perpetuaría la inflamación. Las citocinas, a su vez, atraerían a células del sistema inmune periférico y producirían alteraciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Los mediadores inflamatorios presentes en LCR y sangre, y particularmente citocinas y quimocinas, podrían ser utilizados como biomarcadores para el diagnóstico precoz de la EA. En el cerebro de pacientes con EA, como citocinas mediadoras de respuesta inmune, destacan las interleucinas (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10), el interferón- γ y el factor de necrosis tumoral α (TNF α)^{4,22,30}.

La citocina I-309 es una glicoproteína secretada por linfocitos T activados. Su función principal es atraer linfocitos

B inmaduros, monocitos, células *natural killers* y dendríticas con receptores CCR8. Se ha postulado como posible predictor de progresión de DCL a EA²⁵.

Autoanticuerpos

La presencia de autoanticuerpos en la EA está bien establecida, pero no así su papel patogénico. Su aplicación como posibles biomarcadores es de gran interés, dada su presencia en sangre y LCR.

Se han estudiado anticuerpos anti-A β sin concluir su utilidad clínica y se ha planteado el uso de perfiles de autoanticuerpos sanguíneos con prometedores resultados^{16,31,32}.

Existe evidencia de que determinados los anticuerpos antifosfolípido obtenidos mediante oxidorreducción están disminuidos en el LCR de pacientes con EA, pero no claramente en sangre. Los niveles de anticuerpos antifosfolípido obtenidos mediante oxidorreducción tienen un incremento inicial en fases de DCL y posterior disminución con la evolución de la enfermedad. Por tanto, se postulan como marcadores del estadio y no como diagnósticos¹³.

Biomarcadores de apoptosis

La clusterina está relacionada con procesos de neurodegeneración y sus niveles sanguíneos están incrementados en pacientes con EA. Los niveles de clusterina se correlacionan con el depósito de amiloide objetivado mediante PET y con el grado de atrofia hipocámpica. Se ha postulado que la clusterina podría actuar como transportadora de proteínas extracelulares, entre ellas A β , y que dicha unión disminuiría su toxicidad^{25,33}.

Biomarcadores de plaquetas

Se ha detectado un incremento de la actividad β -secretasa-1, expresión elevada de monoamino oxidasa B y actividad fosfolipasa A2 en plaquetas sanguíneas y en el cerebro de pacientes con EA^{3,17}.

Biomarcadores de daño microvascular

Los factores de riesgo vascular clásicamente se han implicado en el incremento de riesgo de la EA. Se ha detectado una elevación sanguínea del péptido natriurético auricular y la adrenomedulina desde las fases prodrómicas. Además, la adrenomedulina se ha encontrado elevada en el cerebro de pacientes con EA³⁴, confirmándose como potencial biomarcador relacionado con la patogenia de la enfermedad. Por el contrario, no se han detectado diferencias en la expresión de las moléculas de adhesión (VCAM-1 e ICAM-1), ni en selectinas³⁵.

Los niveles plasmáticos de homocisteína estarían relacionados directamente con los niveles de A β -42. La hiperhomocisteinemia reduce la neurogénesis mediante un mecanismo que implica el factor del crecimiento de fibroblastos. La homocisteína moderadamente elevada es un factor de riesgo para demencia vascular y EA: se ha objetivado un incremento significativo en los niveles plasmáticos de homocisteína en pacientes con EA⁹.

Por otra parte, se ha descrito asociación entre EA y niveles plasmáticos bajos de ácido fólico. El ácido fólico es esencial para el metabolismo de la homocisteína. En la EA, la reparación del ADN se encuentra inhibida por el daño oxidativo inducido por A β acompañado de deficiencia de

ácido fólico. El ácido fólico regula la actividad ADN-metil-transferasa atenuando la producción de A β . La actividad ADN-metil-transferasa se correlaciona con la formación de la memoria reciente y el mantenimiento de la memoria remota. Se ha postulado que la combinación de niveles de folato, hemoglobina y APOE incrementaría la sensibilidad predictiva respecto al nivel de folato usado de forma aislada como biomarcador diagnóstico de la EA. También se ha documentado que la hemoglobina se uniría a A β y favorecería su agregación; por tanto, cifras elevadas de hemoglobina podrían considerarse un factor de riesgo de la EA¹².

La cistatina C es un inhibidor endógeno de cisteína, producida por casi todas las células humanas y disponible prácticamente en todos los fluidos corporales y es considerada como uno de los potenciales marcadores de daño vascular. La cistatina C impide la agregación de A β y su depósito de forma concentración-dependiente por su unión a la proteína precursora de amiloide y a los péptidos A β 1-40 y A β 1-42. Los niveles séricos y en LCR de cistatina C estarían disminuidos en pacientes con EA desde fases iniciales³⁶.

Identificación de biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer mediante tecnologías ómicas

Proteómica plasmática

Con el objetivo de discriminar pacientes con EA de sujetos sanos, varios estudios han aportado paneles de biomarcadores compuestos por gran cantidad de proteínas con diferentes combinaciones de alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo, los resultados muestran un alcance limitado, dada la dificultad de replicarlos^{17,25,37} (tabla 2).

Comparando los perfiles proteómicos en sangre periférica, se ha objetivado desde fases precoces de la EA que los niveles de apolipoproteína A-1 (que inhibe la agregación de oligómeros A β disminuyendo su acúmulo extracelular), α -2-HS-glicoproteína (con funciones antiinflamatorias y efecto neuroprotector), afamina (proteína de unión específica a vitamina E que permite su transporte por la barrera hematoencefálica con potencial efecto beneficioso sobre el daño ocasionado por A β o estrés oxidativo) y plasminógeno están significativamente más bajos en pacientes respecto a controles. Los niveles de apolipoproteína A-4 y cadenas gamma de fibrinógeno, propuestos como responsables de anomalías vasculares en la EA, están significativamente más elevados con respecto a controles^{3,16,18}. Por ello, se podrían convertir

en biomarcadores para el diagnóstico precoz de EA. Al igual que α -1-antitripsina, α -2-macroglobulina, apolipoproteína E y complemento C3, propuestos como biomarcadores diagnósticos de EA tras una revisión sistemática con replicación posterior³⁸.

Metabolómica plasmática

La metabolómica permite identificar alteraciones metabólicas monitorizando simultáneamente una gran variedad de metabolitos, lo que contribuye a comprender mejor la patogenia de la enfermedad. Así, los estudios de perfiles de lipidómica en pacientes con EA esporádica han mostrado la existencia de déficits significativos en 2 categorías importantes de lípidos estructurales: glicerofosfolípidos y esfingolípidos, junto con modificaciones en su metabolismo^{16,17,39-41}.

Conclusiones

En la actualidad, existe un amplio consenso sobre la necesidad de aplicación de terapias anti-A β en fases tempranas, posiblemente preclínicas, de la EA. El lento depósito de A β enfatiza la existencia de una amplia ventana temporal en la que modificar la acumulación de A β , pero su identificación clínica requiere el uso de biomarcadores. De elección serían los no invasivos y no excesivamente costosos, como los biomarcadores sanguíneos.

Históricamente, la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores sanguíneos ha sido menor que las de los de LCR. La gran dificultad para reproducir y validar con adecuada sensibilidad y especificidad los resultados de biomarcadores sanguíneos ha limitado su aplicación en la práctica clínica hasta la fecha. No obstante, es obvio que existe evidencia creciente sobre la existencia de una especie de firma biológica sanguínea de la EA¹⁵. Los biomarcadores sanguíneos de neurodegeneración, y entre ellos tau y NF-L más que A β ; de apoptosis como la clusterina; paneles de proteómica y metabolómica probablemente sean los más prometedores. En cambio, es más discutible en la actualidad la utilidad de biomarcadores inflamatorios, de plaquetas o daño microvascular.

La identificación de biomarcadores sanguíneos fiables para el diagnóstico de la EA sigue limitada en la actualidad por problemas técnicos: es muy difícil estandarizar un biomarcador sanguíneo para su uso mundial, dadas las

Tabla 2 Listado de biomarcadores identificados con aproximación proteómica con posible finalidad diagnóstica en EA

Molécula	Vía patogénica	Tendencia en la enfermedad
Apolipoproteína A1	Amiloidogénica	Disminuido en EA y DCL frente a controles
Alfa-2-HS-glicoproteína	Inflamatoria	Disminuido en EA y DCL frente a controles
Afamina	Amiloidogénica	Disminuido en EA frente a controles
Plasminógeno	Daño vascular	Disminuido en EA frente a controles
Apolipoproteína A4	Daño vascular	Aumentado en EA y DCL frente a controles
Cadenas gamma fibrinógeno	Daño vascular	Aumentado en EA y DCL frente a controles
α -1-antitripsina	Amiloidogénica	Incremento en EA frente a controles
α -2-macroglobulina	Amiloidogénica	Incremento en EA frente a controles
Complemento C3	Inflamatoria	Incremento en EA frente a controles

diferencias de muestra, de población estudiada, etc. Pero, gracias a que existen iniciativas globales para superar dichas limitaciones, es probable que, en un futuro próximo, se podrán aplicar en la práctica clínica. Además, dada las limitaciones encontradas en los biomarcadores sanguíneos individuales en cuanto a su sensibilidad, especificidad y valores predictivos, su combinación en paneles de biomarcadores surge como la opción más realista para su aplicación en la práctica clínica.

Por otra parte, nuevos campos del conocimiento están emergiendo como fuentes de potenciales herramientas diagnósticas, como es el caso de los biomarcadores epigenéticos, entre ellos las marcas de metilación del ADN y ciertos ARN no codificantes, como los microARN.

En el futuro, los estudios de aproximación ómica permitirán nuevos niveles de conocimiento y análisis. Por ejemplo, mediante la aplicación simultánea de diferentes tecnologías ómicas al mismo conjunto de muestras o por medio de nuevos métodos de análisis de datos, combinando técnicas bioinformáticas, estadísticas y de inteligencia artificial, se podrán identificar nuevas vías biológicas alteradas en la EA. La identificación de nuevos patrones de biomarcadores junto con las cascadas moleculares afectadas podría ser utilizada para el descubrimiento de futuras dianas terapéuticas para tratamiento de la EA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zetterberg H. Applying fluid biomarkers to Alzheimer's disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017 Jul;313:C3–10.
- Jammeh E, Zhao P, Carroll C, Pearson S, Ifeachor E. Identification of blood biomarkers for use in point of care diagnosis tool for Alzheimer's disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2016 Aug;2016:2415–8.
- Jellinger KA, Janetzky B, Attems J, Kienzl E. Biomarkers for early diagnosis of Alzheimer disease: «ALzheimer ASsociated gene»-a new blood biomarker? *J Cell Mol Med*. 2008 Aug;12:1094–117.
- Tatebe H, Kasai T, Ohmichi T, Kishi Y, Kakeya T, Waragai M, et al. Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology: Pilot case-control studies including patients with Alzheimer's disease and down syndrome. *Mol Neurodegener*. 2017 Sep;12:63.
- Doecke JD, Laws SM, Faux NG, Wilson W, Burnham SC, Lam C-P, et al. Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012 Oct;69:1318–25.
- Lehmann S, Teunissen CE. Biomarkers of Alzheimer's disease: The present and the future. *Front Neurol*. 2016;7:158.
- Huynh RA, Mohan C. Alzheimer's disease: Biomarkers in the genome, blood, and cerebrospinal fluid. *Front Neurol*. 2017;8:102.
- Shekhar S, Kumar R, Rai N, Kumar V, Singh K, Upadhyay AD, et al. Estimation of tau and phosphorylated tau181 in serum of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients. *PLoS One*. 2016;11:e0159099.
- Janel N, Sarazin N, Corlier F, Corne H, de Souza LC, Hamelin L, et al. Plasma DYRK1A as a novel risk factor for Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 2014 Aug;4:e425.
- Mietelska-Porowska A, Wojda U. T lymphocytes and inflammatory mediators in the interplay between brain and blood in Alzheimer's disease: Potential pools of new biomarkers. *J Immunol Res*. 2017;2017:4626540.
- Ewers M, Mielke MM, Hampel H. Blood-based biomarkers of microvascular pathology in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2010 Jan;45:75–9.
- Yoshinaga T, Nishimata H, Kajiya Y, Yokoyama S. Combined assessment of serum folate and hemoglobin as biomarkers of brain amyloid beta accumulation. *PLoS One*. 2017;12:e0175854.
- McIntyre JA, Ramsey CJ, Gitter BD, Saykin AJ, Wagenknecht DR, Hyslop PA. Antiphospholipid autoantibodies as blood biomarkers for detection of early stage Alzheimer's disease. *Autoimmunity*. 2015;48:344–51.
- Knopman DS. Alzheimer disease biomarkers and insights into mild cognitive impairment. *Neurology*. 2013;80:978–80, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828728ac>. Epub 2013 Feb 6.
- Fiandaca MS, Mapstone ME, Cheema AK, Federoff HJ. The critical need for defining preclinical biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Jun;10(3 Suppl):S196–212.
- Henriksen K, O'Bryant SE, Hampel H, Trojanowski JQ, Montine TJ, Jeromin A, et al. The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Jan;10:115–31.
- Lista S, O'Bryant SE, Blennow K, Dubois B, Hugon J, Zetterberg H, et al. Biomarkers in sporadic and familial Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;47:291–317.
- Kitamura Y, Usami R, Ichihara S, Kida H, Satoh M, Tomimoto H, et al. Plasma protein profiling for potential biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2017 Mar;39:231–8.
- Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, Engelborghs S, Lewczuk P, Perret-Liaudet A, et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10:808–17.
- Lleo A, Cavedo E, Parnetti L, Vanderstichele H, Herukka SK, Andreasen N, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases. *Nat Rev Neurol*. 2015 Jan;11:41–55.
- Gordon BA, Friedrichsen K, Brier M, Blazey T, Su Y, Christensen J, et al. The relationship between cerebrospinal fluid markers of Alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging. *Brain*. 2016 Aug;139(Pt 8):2249–60.
- Sharma N, Singh AN. Exploring biomarkers for Alzheimer's disease. *J Clin Diagn Res*. 2016 Jul;10:KE01–6.
- Jack CRJ, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: An updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12:207–16.
- De Wilde A, van Maurik IS, Kunneman M, Bouwman F, Zwan M, Willemse EAJ, et al. Alzheimer's biomarkers in daily practice (ABIDE) project: Rationale and design. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017;6:143–51.
- O'Bryant SE, Mielke MM, Rissman RA, Lista S, Vanderstichele H, Zetterberg H, et al. Blood-based biomarkers in Alzheimer disease: Current state of the science and a novel collaborative paradigm for advancing from discovery to clinic. *Alzheimers Dement*. 2017 Jan;13:45–58.
- Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2017 May;74:557–66.
- Deters KD, Risacher SL, Kim S, Nho K, West JD, Blennow K, et al. Plasma tau association with brain atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;58:1245–54.

28. Dage JL, Wennberg AMV, Airey DC, Hagen CE, Knopman DS, Machulda MM, et al. Levels of tau protein in plasma are associated with neurodegeneration and cognitive function in a population-based elderly cohort. *Alzheimers Dement*. 2016 Dec;12:1226–34.
29. Mielke MM, Hagen CE, Wennberg AMV, Airey DC, Savica R, Knopman DS, et al. Association of plasma total tau level with cognitive decline and risk of mild cognitive impairment or dementia in the Mayo Clinic study on aging. *JAMA Neurol*. 2017 Sep;74:1073–80.
30. Gezen-Ak D, Dursun E, Hanagasi H, Bilgic B, Lohman E, Araz OS, et al. BDNF, TNF α , HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2013;37:185–95.
31. DeMarshall CA, Nagele EP, Sarkar A, Acharya NK, Godsey G, Goldwasser EL, et al. Detection of Alzheimer's disease at mild cognitive impairment and disease progression using autoantibodies as blood-based biomarkers. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;3:51–62.
32. Gustaw-Rothenberg KA, Siedlak SL, Bonda DJ, Lerner A, Tabaton M, Perry G, et al. Dissociated amyloid-beta antibody levels as a serum biomarker for the progression of Alzheimer's disease: A population-based study. *Exp Gerontol*. 2010 Jan;45:47–52.
33. Gupta VB, Hone E, Pedrini S, Doecke J, O'Bryant S, James I, et al. Altered levels of blood proteins in Alzheimer's disease longitudinal study: Results from Australian Imaging Biomarkers Lifestyle Study of Ageing cohort. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017;8:60–72.
34. Ferrero H, Larrayoz IM, Martisova E, Solas M, Howlett DR, Francis PT, et al. Increased levels of brain adrenomedullin in the neuropathology of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2017 Sep.
35. Bandaru VVR, Troncoso J, Wheeler D, Pletnikova O, Wang J, Conant K, et al. ApoE4 disrupts sterol and sphingolipid metabolism in Alzheimer's but not normal brain. *Neurobiol Aging*. 2009 Apr;30:591–9.
36. Sundelof J, Arnlov J, Ingelsson E, Sundstrom J, Basu S, Zethelius B, et al. Serum cystatin C and the risk of Alzheimer disease in elderly men. *Neurology*. 2008 Sep;71:1072–9.
37. Bjorkqvist M, Ohlsson M, Minthon L, Hansson O. Evaluation of a previously suggested plasma biomarker panel to identify Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2012;7:e29868.
38. Kiddle SJ, Sattlecker M, Proitsi P, Simmons A, Westman E, Baze-net C, et al. Candidate blood proteome markers of Alzheimer's disease onset and progression: A systematic review and replication study. *J Alzheimers Dis*. 2014;38:515–31.
39. Nagaraj S, Laskowska-Kaszub K, Debski KJ, Wojsiat J, Dabrowski M, Gabryelewicz T, et al. Profile of 6 microRNA in blood plasma distinguish early stage Alzheimer's disease patients from non-demented subjects. *Oncotarget*. 2017 Mar;8:16122–43.
40. De Leeuw FA, Peeters CFW, Kester MI, Harms AC, Struys EA, Hankemeier T, et al. Blood-based metabolic signatures in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017;8:196–207.
41. Han X, Rozen S, Boyle SH, Hellegers C, Cheng H, Burke JR, et al. Metabolomics in early Alzheimer's disease: Identification of altered plasma sphingolipidome using shotgun lipidomics. *PLoS One*. 2011;6:e21643.