

# Desmantelamiento de la Red de Inflamación Inmuno-Metabólica mediante Modulación Selectiva de la Microglía TREM2/ApoE4

REPROGRAMACIÓN MICROGLIAL PARA LA TERAPIA  
MODIFICADORA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

## MICROGLÍA DISFUNCIONAL

### ApoE4+

Estado pro-inflamatorio crónico

- Sobreexpresión de TREM2
- Liberación de citocinas tóxicas
- Falla en la fagocitosis de A $\beta$
- Daño neuronal y sináptico

TREM2  
sobreregulado

TNF- $\alpha$

IL-1 $\beta$

Placas de  
Amiloide- $\beta$

Fagocitosis  
impairada

Daño neuronal  
y pérdida sináptica

Espacio  
subaracnoideo

LCR

Piamadre

Corteza  
cerebral

## TRANSFORMACIÓN FENOTÍPICA

Del estado pro-inflamatorio  
al estado homeostático

## MICROGLÍA HOMEOSTÁTICA

### ApoE3-like

Estado de vigilancia y reparación

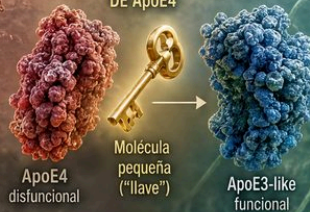
- Expresión balanceada de TREM2
- Fagocitosis eficiente de A $\beta$
- Liberación de citocinas antiinflamatorias
- Soporte neuronal y sináptico

TREM2  
balanceado

Fagocitosis  
eficiente

Neuronas sanas  
y sinapsis intactas

## CORRECCIÓN MOLECULAR DE ApoE4

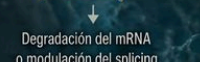


## OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENIDO (ASO)

Administración intratecal

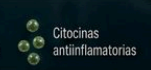
### MECANISMO DE ACCIÓN

ASO se une al mRNA de TREM2



### TREM2 REGULADO

Expresión fisiológica para  
función óptima



# Prospecto 2: Enfermedad de Alzheimer (Enfermedad Crónica No Transmisible)

Título del Proyecto: Desmantelamiento de la Red de Inflamación Inmuno-Metabólica del Alzheimer mediante Modulación Selectiva de la Microglía TREM2/ApoE4.

Análisis del Fallo Actual: La hipótesis amiloide, que dominó la investigación durante décadas, ha producido fracasos clínicos rotundos. Los fármacos que eliminan la placa amiloide (ej. Aducanumab, Lecanemab) muestran un beneficio clínico mínimo o nulo, con efectos secundarios graves. El fallo fundamental ha sido considerar la placa amiloide como la causa, cuando la genómica moderna sugiere que es una consecuencia, una "tumba" de un proceso patológico subyacente mucho más complejo: la neuroinflamación crónica y la disfunción de la microglía (las células inmunes del cerebro).

Hipótesis Disruptiva (Lógica): El gen de mayor riesgo para el Alzheimer es el ApoE4. La genómica a nivel de célula única revela que la microglía con la variante ApoE4 responde al "daño" (amiloide, detritos celulares) de forma disfuncional: entra en un estado pro-inflamatorio crónico, pierde su capacidad de "limpiar" los desechos y, en su lugar, segrega factores tóxicos que dañan las neuronas. El problema no es el amiloide en sí, sino la respuesta inmune cerebral al mismo.

## **Propuesta de Tratamiento (No Evaluada): Un enfoque de doble vía para "reeducar" la microglía.**

Fármaco de Molécula Pequeña: Desarrollar un compuesto que actúe como un "corrector estructural" de la proteína ApoE4, forzándola a adoptar una conformación más parecida a la

variante neutra ApoE3. Esto restauraría parcialmente su función lipídica y reduciría su toxicidad. Terapia Génica (Oligonucleótido Antis sentido - ASO): Administrar vía intratecal un ASO diseñado para modular la expresión de TREM2, un receptor clave en la superficie de la microglía. El objetivo no es eliminarlo, sino ajustar su nivel de expresión para sacar a la microglía de su estado pro-inflamatorio crónico y devolverla a un estado homeostático y fagocítico (de "limpieza"). Resultado Esperado: Detener la neuroinflamación tóxica, restaurar la capacidad del cerebro para eliminar el amiloide de forma natural y, por ende, frenar la muerte neuronal y la progresión de la enfermedad. Este enfoque trata la causa (disfunción inmune cerebral) en lugar de la consecuencia (placa).

Aviso: documento de divulgación científica e hipótesis de investigación del Dr. Alexander Figueredo. No describe tratamientos disponibles ni constituye consejo médico individual. Consulta siempre a tu médico.