



XI Congreso Nacional de Alzheimer CEAFA
XV Congreso Iberoamericano de Alzheimer

Rompiendo fronteras

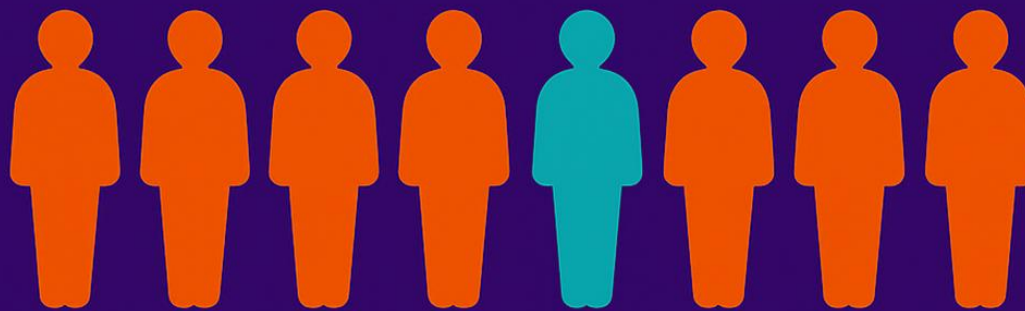


Entendiendo las bases biológicas del envejecimiento para prevenir las Demencias

Dra. Erika Salazar Fernández

Asociación Costarricense de Alzheimer y otras Demencias

ASCADA



**1 DE 9 PERSONAS
DESARROLLA EA DESPUÉS
DE LOS 56 AÑOS**

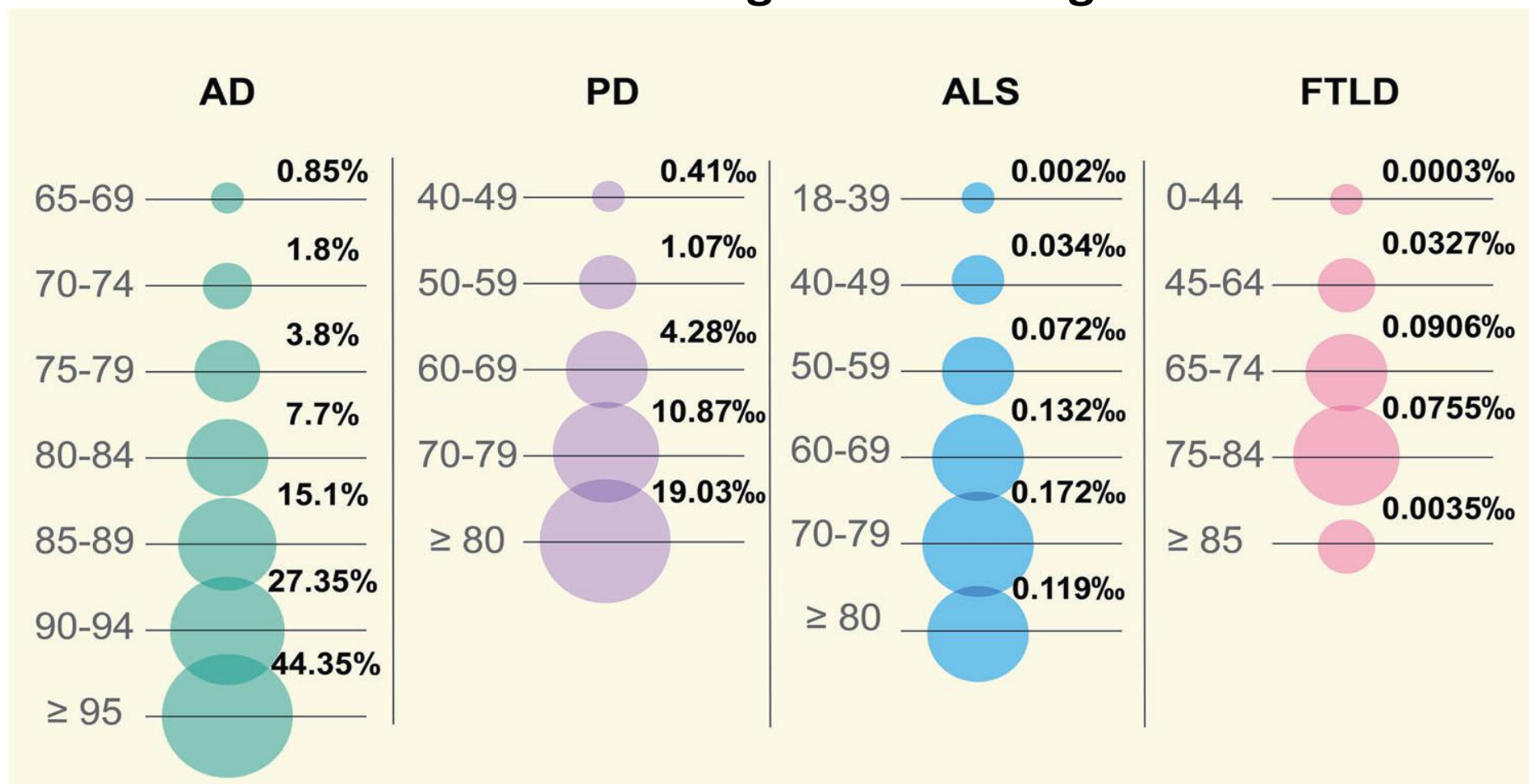
- ✓ 2020 -2050, población de adultos mayores de 60 años pasará de **1.000 millones** a más de **2.100 millones**. Los mayores de 80 **se triplicarán** hasta **426 millones**.

Populations are getting older



World Health
Organization

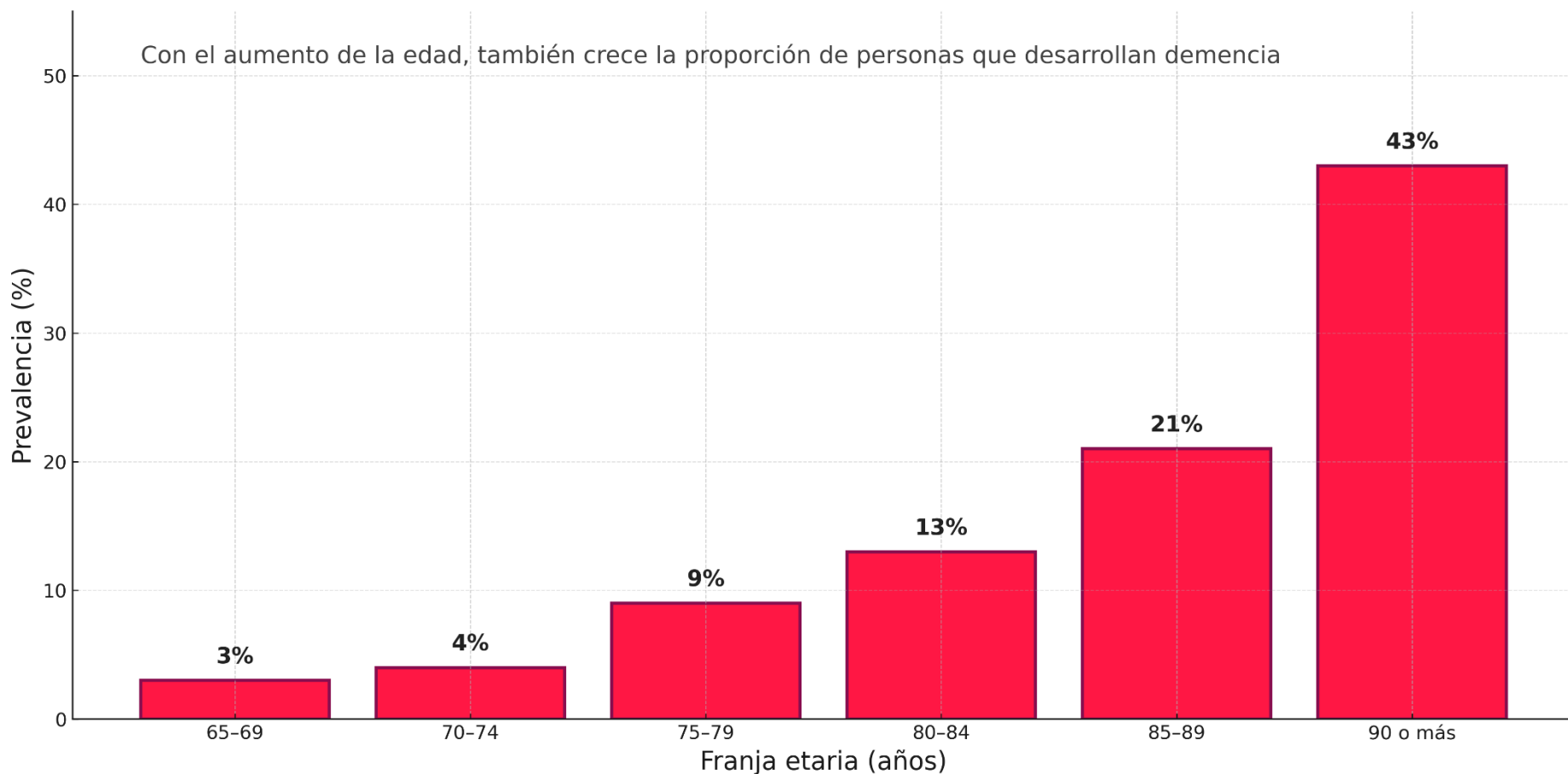
Prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas según la edad



- Enfermedad **de Alzheimer**: datos del año 2000 provenientes de Estados Unidos y Europa.
- Enfermedad **de Parkinson (EP)** datos recopilados entre 1985 y 2010 a nivel global.
- Esclerosis **Lateral Amiotrófica (ELA)** datos del año 2016 en Estados Unidos.
- Incidencia **de la degeneración lobar frontotemporal (DLFT)** se basó en datos del año 2021 en Europa.

LA CUESTIÓN DEL TIEMPO

Con el aumento de la edad, también crece la proporción de personas que desarrollan demencia



FUENTE Adaptado de: Journal of Gerontology, 2023

Fuente: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2023; 78(6): 1060-1068.



ORIGEN DE LA GEROCIENCIA

1977

2011

Dr. Leonard Hayflick

Marcadores del Envejecimiento



Características Imprescindibles para ser un Marcador de Envejecimiento



Debería manifestarse durante
el envejecimiento normal

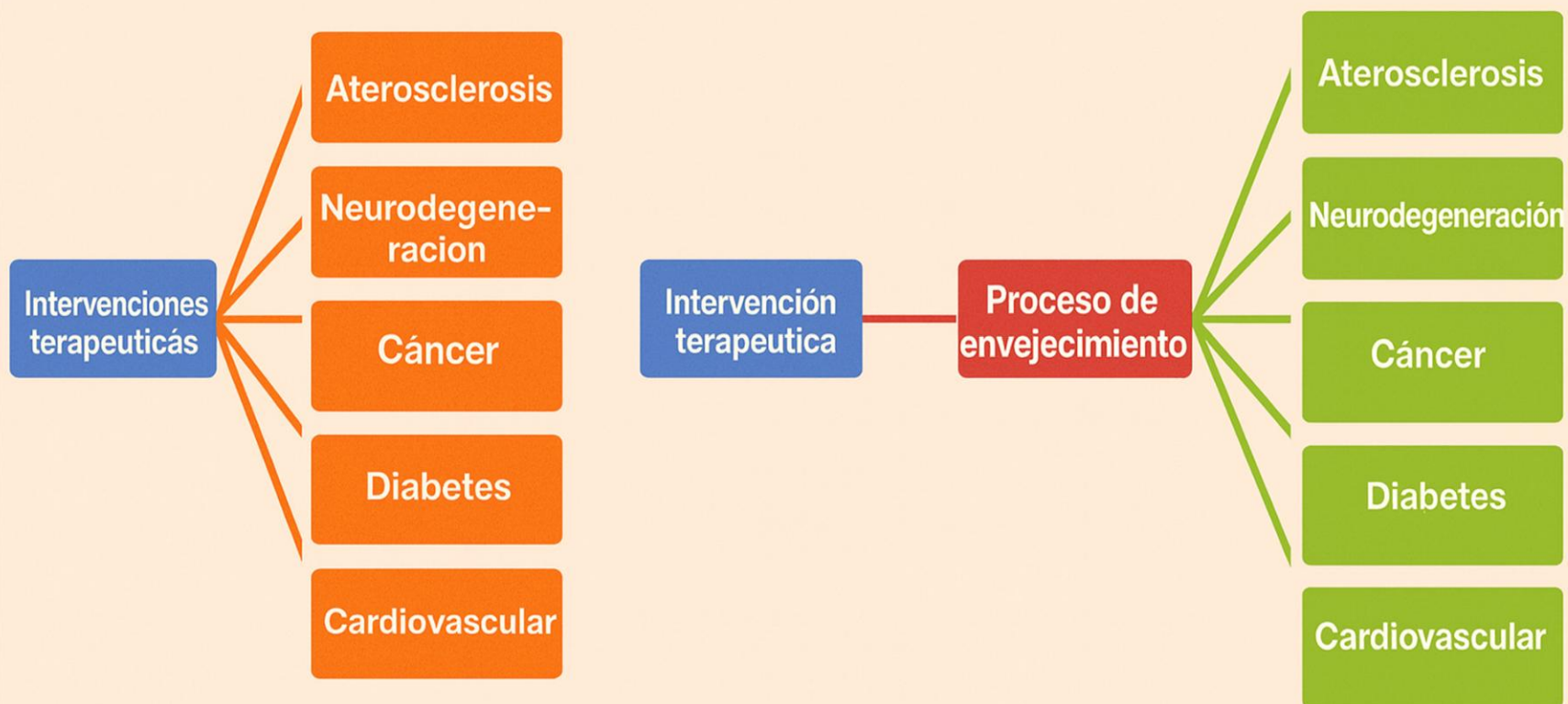


Su agravamiento experimental
debería acelerar el envejecimiento



Su mejoramiento experimental
debería retrasar el proceso
normal de envejecimiento

Tratar el envejecimiento en sí: El modelo de la “Causa Única”



“El envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer comparten alteraciones comunes, como la inflamación, la pérdida de proteostasis, y el estrés oxidativo, las cuales se exacerban en la enfermedad de Alzheimer”

Jiang et al., *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025.

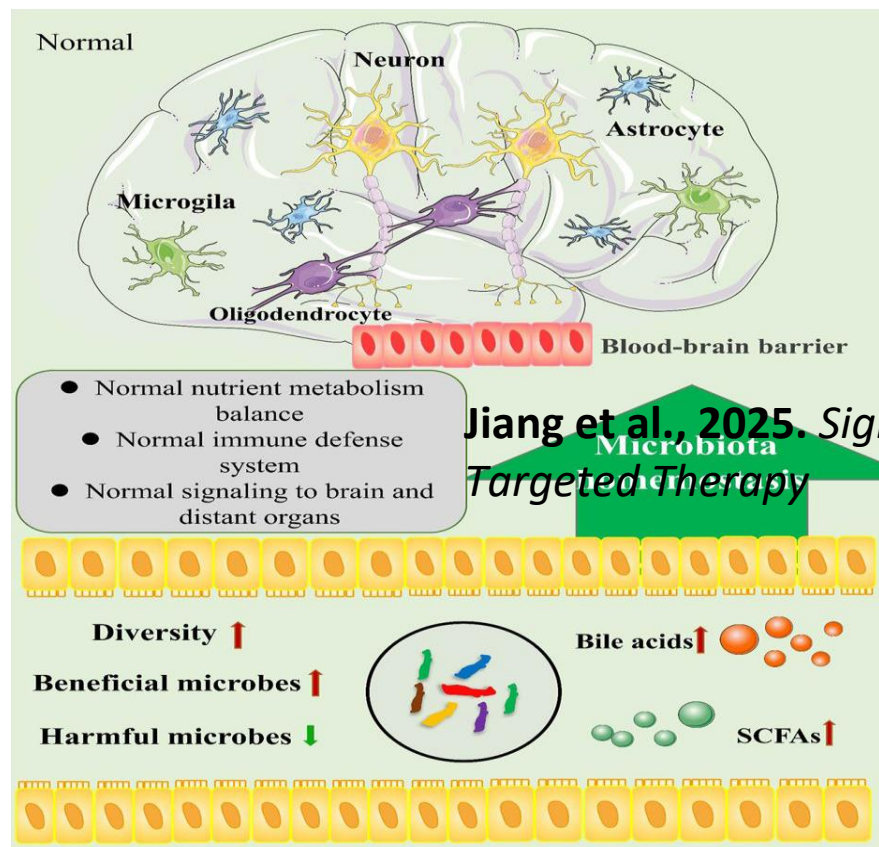


INFLAMMAGEING

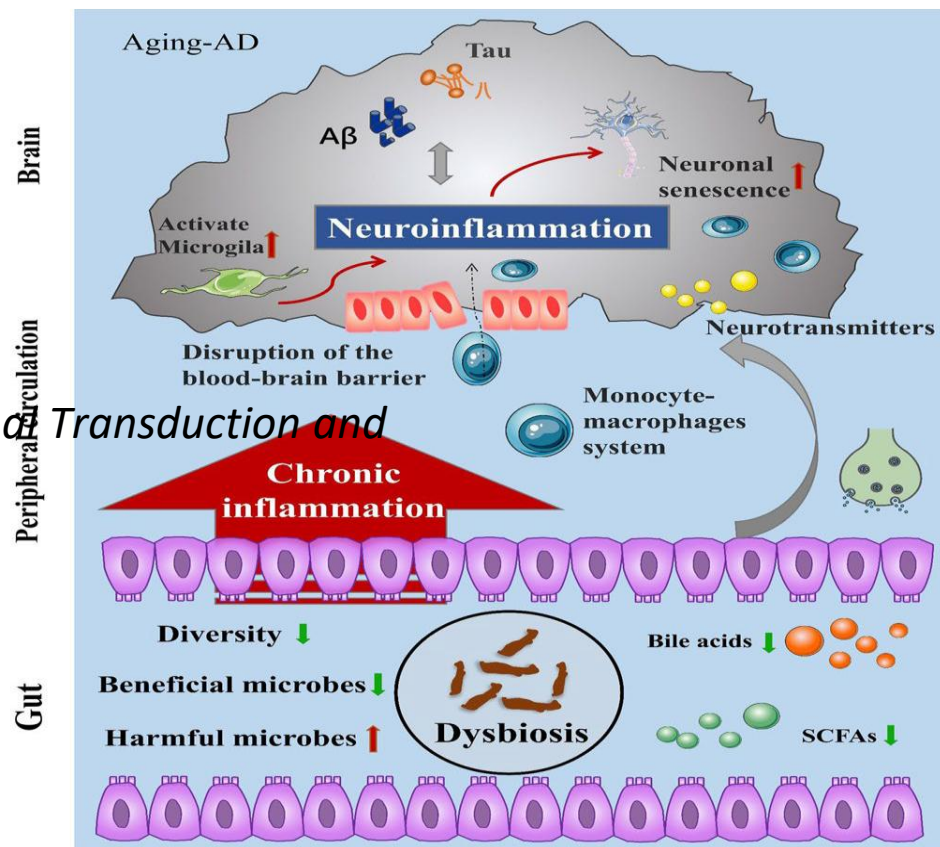
Inflamación crónica de bajo grado asociada al envejecimiento



Disbiosis intestinal → Inflammaging

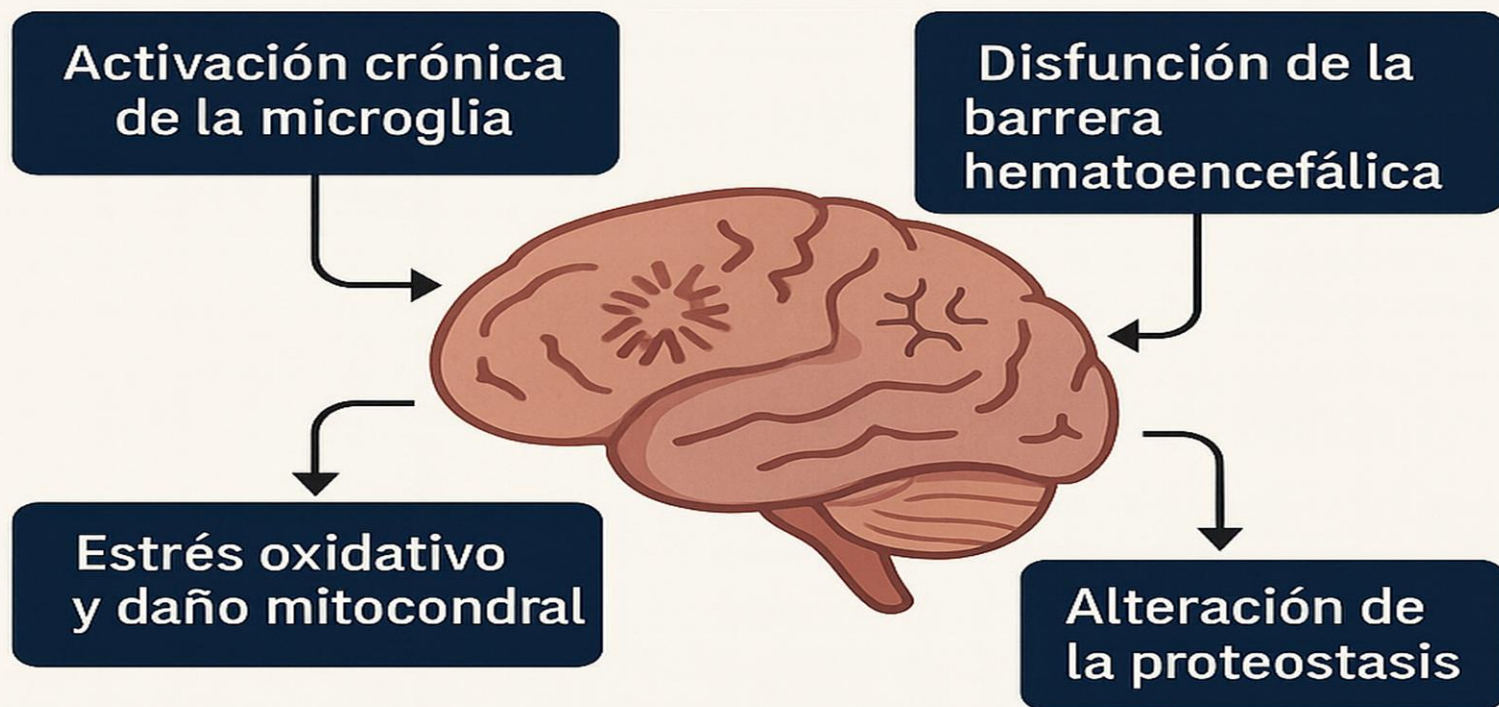


Jiang et al., 2025. *Signal Transduction and Targeted Therapy*



La disbiosis intestinal altera la homeostasis microbiana, reduciendo metabolitos protectores (ácidos biliares y SCFAs) y favoreciendo inflamación sistémica. Esta inflamación, junto con la disrupción de la barrera hematoencefálica, permite la entrada de macrófagos al cerebro y agrava la neuroinflamación vinculada a la enfermedad de Alzheimer.

EFFECTOS DEL INFLAMMAGEING EN CEREBRO



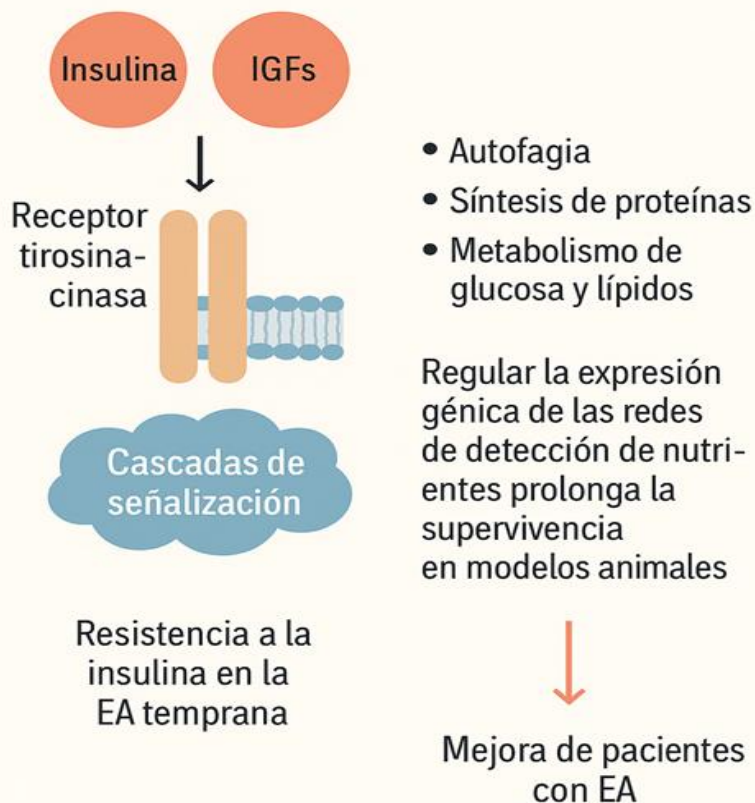
Desregulación en los Sensores de Nutrientes

Insulina / IGF-1

mTOR

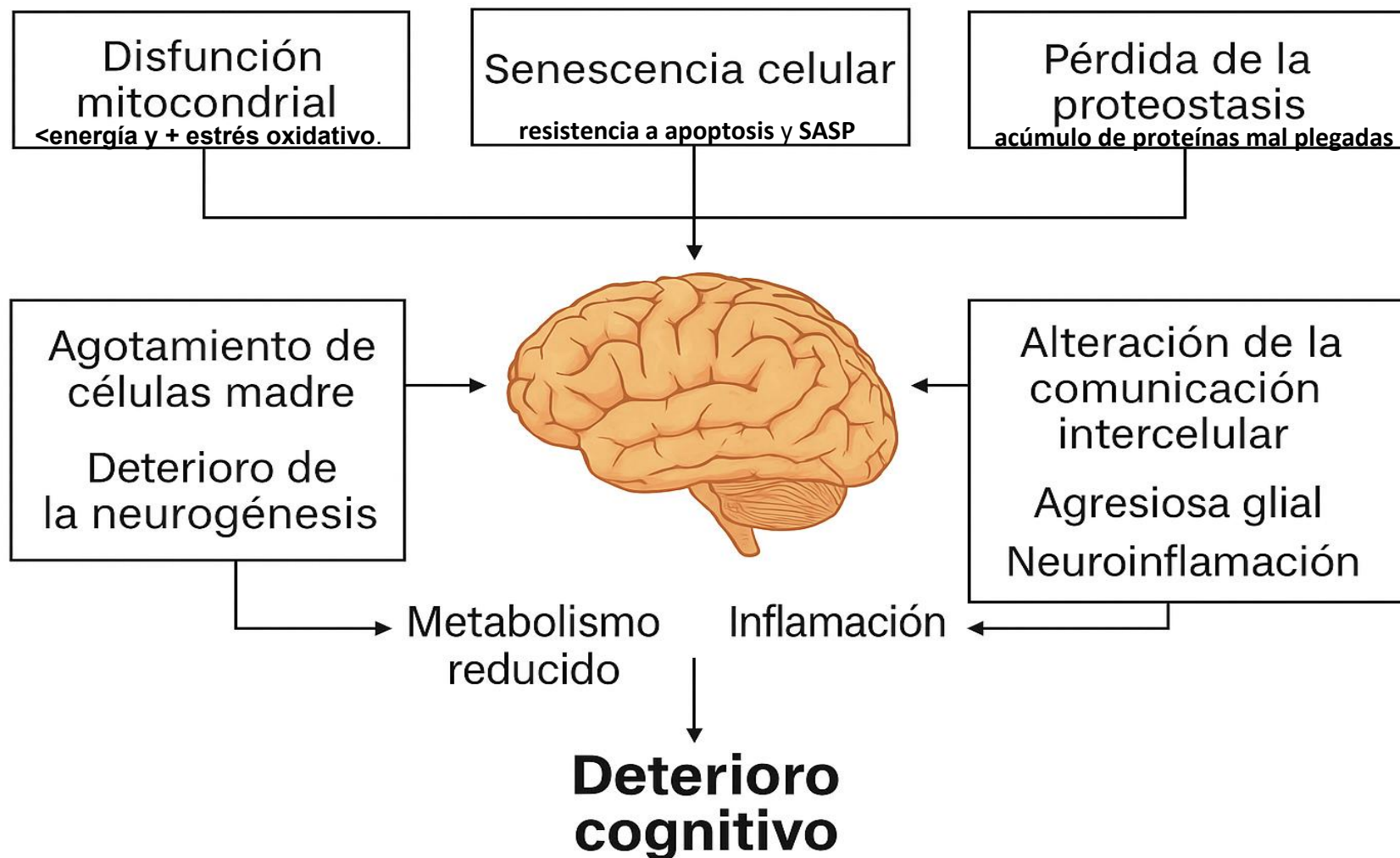
AMPK

DETECCIÓN DE NUTRIENTES DESREGULADA

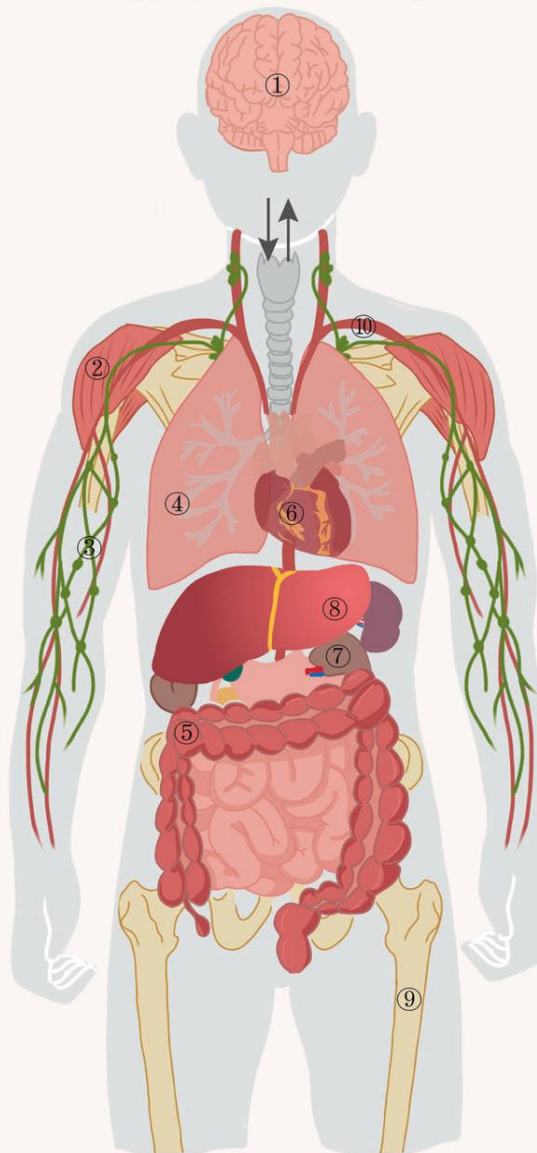


La resistencia a la insulina es común en los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) de inicio temprano. Esta condición deteriora la función vascular al afectar la eliminación de los péptidos A β , la fosforilación de las proteínas tau, la reactividad vascular, el metabolismo lipídico y la inflamación. Por lo tanto, restaurar la función de la insulina en el cerebro podría beneficiar a los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Un estudio reciente mostró que el **GLP-1 limita la captación de glucosa y aumenta la beta-oxidación en astrocitos cultivados**, mientras que la **eliminación del receptor de GLP-1** provoca una **respuesta adaptativa al estrés** que **mejora la homeostasis sistémica de la glucosa y el desarrollo de la memoria**.



Ageing Related Changes



① Endocrine-brain axis

- Hormones change drives A β and α -syn production
- Oestrogen disturbance and GCs $\uparrow$ lead to mitochondrial dysfunction, neuronal and cognitive injury
- Insulin resistance increases pathological protein and damages glycometabolism

② Muscle-brain axis

- Muscle-derived A β $\uparrow$
- Myokines $\downarrow$ leads to cognitive injury
- Aged muscle takes part in ALS and HD

③ Immune-brain axis

- A β clearance $\downarrow$
- Specific pathogens infection and SASP drive neurodegeneration
- Immunosenescence causes neuroinflammation

④ Lung-brain axis

- Chronic hypoxia causes pathologic proteins aggregation
- Lung infections trigger AD and PD
- COVID-19 affects brain atrophy and neurodegeneration

⑤ Gut microbiome-brain axis

- Pathologic proteins clearance $\downarrow$ and production $\uparrow$
- Gut-derived A β , NFTs and α -syn migrate to the brain
- Neuroinflammation

⑥ Heart-brain axis

- APP synthesis and processing $\uparrow$
- Oxidative stress and abnormal metabolism cause neuronal and cognitive impairment
- Abnormal ANS is related to PD, HD and FTLD

⑦ Kidney-brain axis

- A β clearance and klotho secretion $\downarrow$
- Uraemic neurotoxins such as PTH $\uparrow$ cause neuronal apoptosis and cognitive impairment
- Activated RAS increases PD risk

⑧ Liver-brain axis

- A β and α -syn clearance $\downarrow$
- Neurotoxic substances clearance $\downarrow$
- Neuroprotective factors $\downarrow$ such as FGF21 and Gpld1

⑨ Bone-brain axis

- Osteoblasts and bone-derived cells affect A β load
- Osteoporosis increases AD, PD and HD risk
- Disordered bone-derived cytokines such as OCN and LCN2 affect neurodegeneration

⑩ Blood-brain axis

- Platelet-derived A β $\uparrow$
- Serum albumin $\downarrow$ increases AD risk
- Proageing factors CCL11 and B2M $\uparrow$ and antiageing factors GDF11, TIMP2, CSF2 $\downarrow$ are involved in neurodegeneration

EJES DE COMUNICACION NEURO-METABÓLICA

Eje Intestino-Cerebro

- Disbiosis
- Incremento de LPS
- Pérdida de Butirato;
Amiloides Bacterianos

↑↑

Eje Hígado-Cerebro

- ↓ Depuración
Hepática de Proteínas
Neurotóxicas

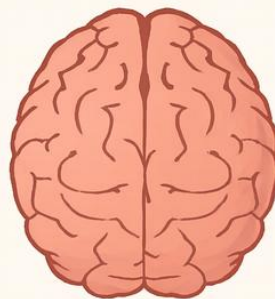
Eje Músculo-Cerebro

- Sarcopenia
- Mioquinas
Proinflamatorias
- ↓ FGF21 y Miosstatina ↑

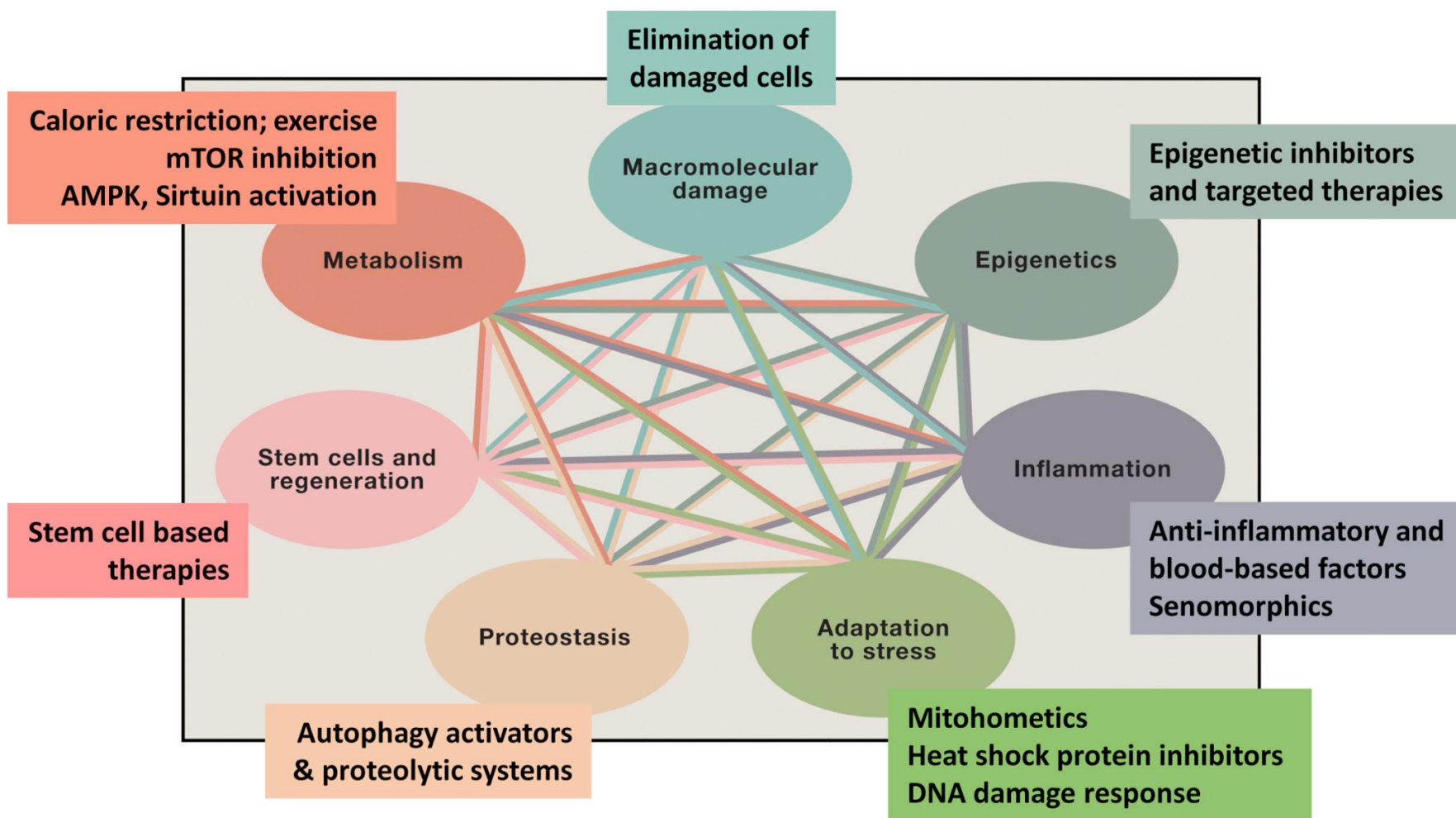
Eje Corazón-Cerebro

- Hipoperfusión
Crónica
- Pérdida de
Autorregulación
Vascular

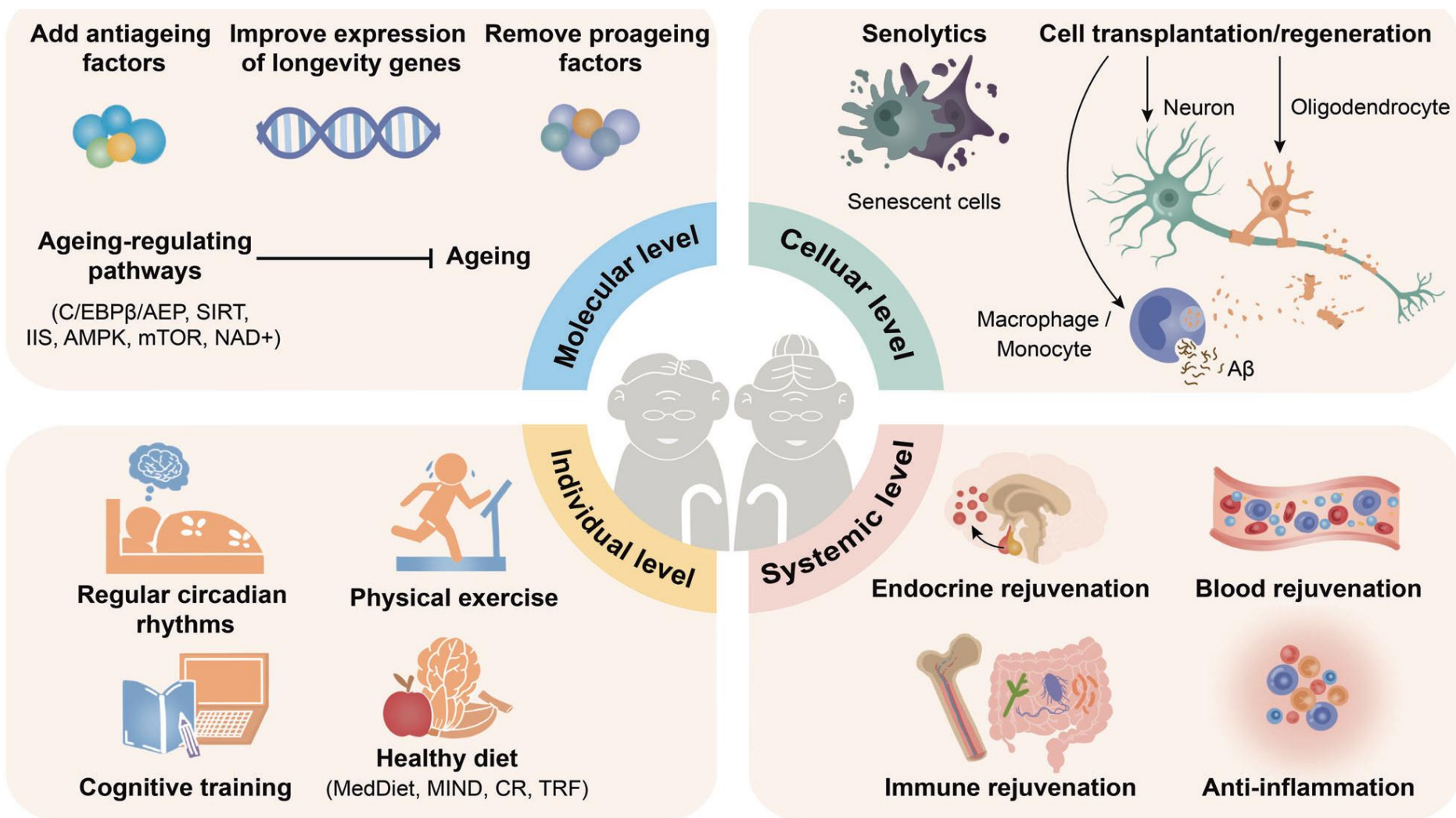
**Red Neuro-Metabólica
Degenerativa Multisistémica**



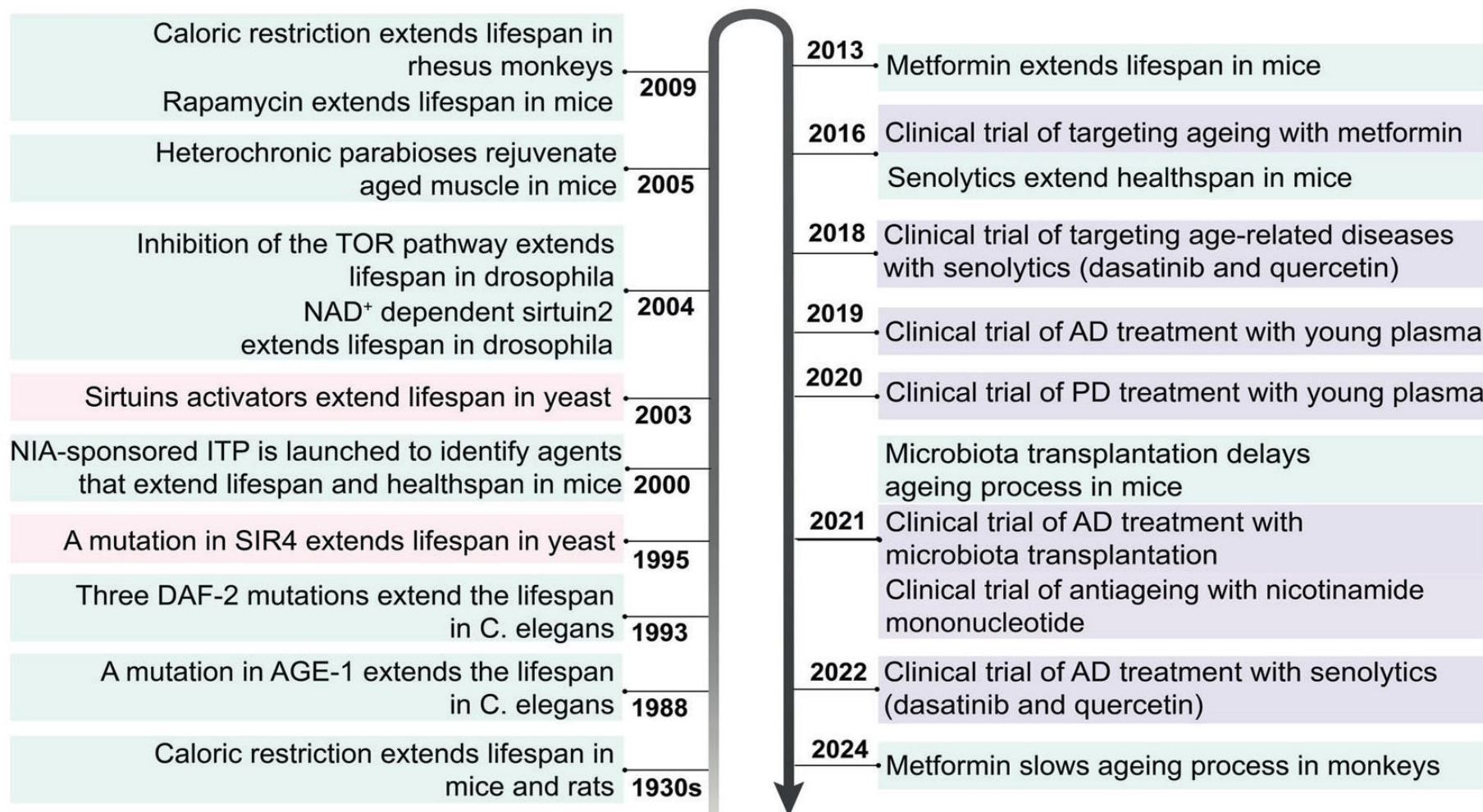
TERAPIAS EMERGENTES



Terapias Emergentes



Rompiendo fronteras



Animal experiment

In vitro experiment

Clinical trial

GEROTERAPÉUTICOS

FÁRMACOS



SUPLEMENTOS

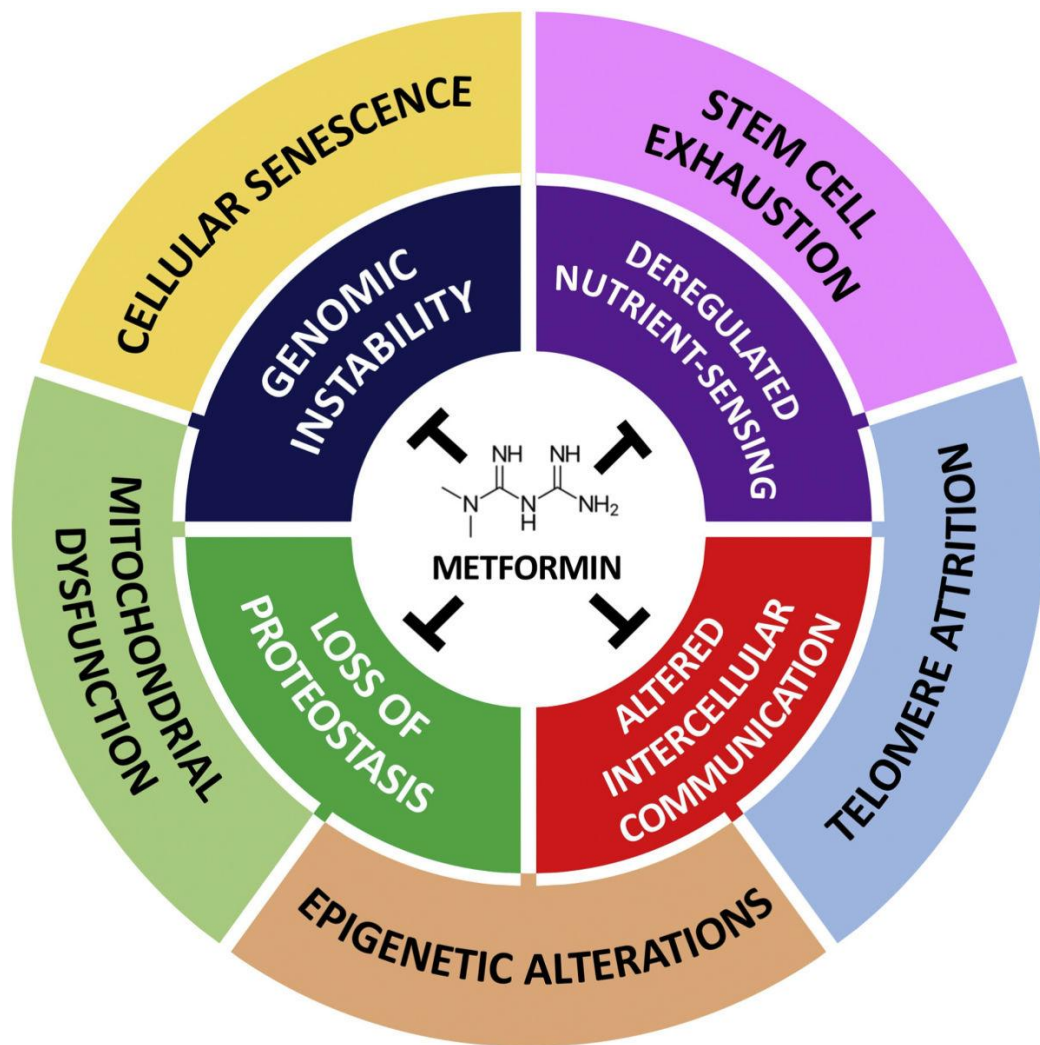


Como nuestra priorización incluye únicamente **fármacos aprobados por la FDA**, se **excluyeron los nutracéuticos y suplementos**.

Gerotherapeutic	Hallmarks of aging	Preclinical healthspan	Preclinical lifespan	Human healthspan	Human mortality	Score (out of 12)
SGLT2 inhibitors	2	2	2	3	3	12
Metformin	2	2	1	3	3	11*
Bisphosphonates	2	2	1	3	3	11
GLP1 receptor agonists	2	2	0	3	3	10*
Acarbose	2	2	2	3	0	9*
Rapamycin	2	2	2	3	0	9
Methylene blue	2	2	2	3	0	9
ACE inhibitors/ARBs	2	2	1	3	0	8
Dasatinib + (quercetin)	2	2	1	3	0	8
Aspirin	2	2	2	1	0	7
Beta blockers	1	2	1	0	3	7
N-acetyl cysteine	2	2	1	0	0	5*

Table 1 Ranking of FDA-approved drugs as potential gerotherapeutics based on scoring (out of 12) for preclinical and clinical evidence. Evidence suggesting COVID-19 mortality benefit is delineated by an asterisk in the total score column.

Geroterapéuticos



✓ EMPAGLIFOZINA

✓ DAPAGLIFOZINA

✓ SEMAGLUTIDA

✓ LIRAGLUTIDA

Estrategias No Farmacológicas



Bibliografía

- 1. Liu, Y., Tan, Y., Zhang, Z., Yi, M., Zhu, L., & Peng, W. (2024). *The interaction between ageing and Alzheimer's disease: insights from the hallmarks of ageing*. **Translational Neurodegeneration**, **13**(7). <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00397-x>
- 2. Jiang, Q., Liu, J., Huang, S., Wang, X.-Y., Chen, X., Liu, G.-H., Ye, K., Song, W., Masters, C. L., Wang, J., & Wang, Y.-J. (2025). *Antiageing strategy for neurodegenerative diseases: from mechanisms to clinical advances*. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, **10**(76). <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02145-7>
- 3. Leone, M., & Barzilai, N. (2024). *An updated prioritization of geroscience-guided FDA-approved drugs repurposed to target aging*. **Medical Research Archives**, **12**(2). <https://doi.org/10.18103/mra.v12i2.5138>
- 4. DeVito, L. M., Barzilai, N., Cuervo, A. M., Niedernhofer, L. J., Milman, S., Levine, M., Promislow, D., Ferrucci, L., Kuchel, G., Mannick, J., Justice, J., Gonzales, M. M., Kirkland, J. L., Cohen, P., Campisi, J., & others. (2022). *Extending human health span and longevity—A symposium report*. **Annals of the New York Academy of Sciences**, **1507**(1), 70–83. <https://doi.org/10.1111/nyas.14681>
- 5. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). *The hallmarks of aging*. **Cell**, **153**(6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- 6. Zuo, L., & Vellas, B. (2024). *Hallmarks of ageing and Alzheimer's disease pathogenesis: paving the route for new therapeutic targets*. **BMJ**, **384**, e076234. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076234>
- 7. World Health Organization (WHO). (2022). *World report on ageing and health*. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565042>
- 8. Alzheimer's Association. (2023). *2023 Alzheimer's disease facts and figures*. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, **19**(4), 1598–1695. <https://doi.org/10.1002/alz.13079>



**XI Congreso Nacional de Alzheimer-CEAFA
XV Congreso Iberoamericano de Alzheimer**

Rompiendo fronteras

