Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Química

Caracterización de la Mutación A431E 'Jalisco' en PSEN1 y su Rol en la Enfermedad de Alzheimer Familiar en México: Un Enfoque de Biología Molecular

Tesina para obtener el Título de

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

P R E S E N T A:

Luz Jeanett Rodríguez García

Con la Dirección de:

Dr. en C. Enrique Morales Ávila

Asesor externo

Dr. en Biol. Mol. Marco Antonio Meraz Ríos

Toluca, Estado de México, junio 2023

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS **4**

ÍNDICE DE FIGURAS **4**

DEDICATORIA **5**

ABREVIATURAS **7**

1. RESUMEN **8**

2. IMPORTANCIA DE LA CARACTERIZACIÓN DE LA MUTACIÓN 'JALISCO' EN PSEN1 Y SU ROL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR EN MÉXICO **10**

3. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN **11**

3.1. Problematización **11**

3.2. Problema de la investigación **14**

3.2.1. Pregunta de investigación *14*

3.2.2. Preguntas secundarias *14*

3.3. Objetivo de la investigación **14**

3.3.1. Objetivo general *14*

3.3.1. Objetivos específicos *14*

4. MÉTODOS Y TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN **15**

5. DESARROLLO TEMÁTICO **16**

5.1. Enfermedad de Alzheimer **16**

5.1.1. Demencia *16*

5.1.2. Descubrimiento e historia *20*

5.1.3. Epidemiología *20*

5.1.4. Clasificación de la EA *21*

5.1.5. Diagnóstico de la EA *24*

5.1.6. Relación fenotípica de la Mutación Jalisco *27*

5.1.7. Fisiopatología de la EA *28*

5.2. Alzheimer Familiar, un modelo de estudio de la Enfermedad de Alzheimer **39**

5.3. Caracterización fisiopatológica de la Mutación Jalisco **41**

5.3.1. Detección y Diagnóstico Molecular *41*

5.3.2. Signos y manifestaciones clínicas específicas en pacientes con la mutación A431E *44*

5.4. Mutación Jalisco: reportes epidemiológicos **53**

5.5. Aspectos moleculares de la Mutación Jalisco **56**

5.5.1. Epigenética: expresión de miRNAs *56*

6. CONCLUSIONES **76**

7. PERSPECTIVAS EN INVESTIGACIÓN Y TERAPIAS **78**

7.1. Panorama de Investigación y Colaboración en México y el Mundo 78

7.2. Avances esperados en diagnóstico de la EA 80

7.2.1. Mapeo genómico, perfil proteómico 81

7.2.2. Moduladores de neuroinflamación 82

7.3. Estrategias terapéuticas potenciales para la EA 83

7.3.1. Desarrollos para el tratamiento de la EAF 83

7.3.2. Diseño de fármacos como estrategias terapéuticas 85

7.3.3. iPSC (induced Pluripotent Stem Cells) 87

7.3.4. Células precursoras neurales (Nerual Stem Cells) 87

7.3.5. Olfactory Ecto-Mesenchymal Stem Cells (OE-MSCs) 89

8. REFERENCIAS 90

9. ANEXOS 102

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación CIE-11 de Demencia debida a la Enfermedad de Alzheimer 22
Tabla 2. Clasificación clínica de la Enfermedad de Alzheimer 47
*Tabla 3. Estudios de laboratorio y neuroimagen útiles en el diagnóstico de la EA** 48
Tabla 4. Etapas de Braak, progresión de la EA en el cerebro 50
Tabla 5. Resultados de expresión de miRNAs en una familia 63
Tabla 6. miRNAs analizados en la progresión de la EA 66

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de la Memoria de Atkinson y Shiffrin (Atkinson and Shiffrin, 1968). 18
Figura 2 Desarrollo digital y tecnológico en el seguimiento clínico de la EA 25
Figura 4. Estructura fisiológica del cerebro y neuronas en a) el cerebro sano y b) el cerebro ante Enfermedad de Alzheimer 28
Figura 5. Esquema del gen de la proteína tau, su estructura y su agregación 30
Figura 6 Estructura y función de tau 32
Figura 7. Representación de PSEN1 33
Figura 8. Representación de APP 34
Figura 9. Representación de PSEN2 35
Figura 10. Diagrama de los mecanismos de la APP en las rutas amiloidogénicas y no amiloidogénicas 37
Figura 11. Procesamiento de la APP 38
Figura 12. Contenido de la Guía para Diagnóstico y Tratamiento de la EA de la SSA 44
Figura 13. Clasificación general de RNAs codificantes y no codificantes 56
Figura 14. Origen de los miRNAs y mRNAs 57
Figura 15. Mecanismos biológicos de los miRNAs y mRNAs al regular la expresión de una proteína diana o regulación dada una proteína 59
Figura 16. Biogénesis de los miRNAs 60
Figura 17. Mecanismos de regulación de los miRNAs 61
Figura 18. Diagrama general de hibridación de RNA 64
Figura 19. Expresión diferencial de miRNAs en EA de inicio tardío en la corteza prefrontal 73
Figura 20. Pedigrí de la familia de estudio y análisis genético 79
Figura 21. Regulación del miR-153. 84

ABREVIATURAS

AD: (*ing*) Alzheimer Disease
AICD: dominio intracelular amiloide (eng: *Amyloid Intracellular Domain*
APP: Proteína Precursora del Amiloide
BACE-1: (*ing*) *β-secretase*
CamKII: proteína cinasa 2 calcio-calmodulina
Cdk5: cinasa dependiente de ciclina
CDR (*Clinical Dementia Rating*)
CIE-11: Clasificación Internacional de las Enfermedades
CSF (eng *cerebrospinal fluid*): líquido cerebroespinal
DNA: (*ing*) *Desoxyrribonucleic acid*
EA: Enfermedad de Alzheimer
EAE: Enfermedad de Alzheimer Espontáneo
EAF: Enfermedad de Alzheimer Familiar
EOAD: (*ing*) *Early-onset Alzheimer Disease*
FAST (*Functional Assesment Staging*)
GDS (*Global Deterioration Scale*)
GSK-3B: glucógeno sintasa cinasa 3
iPSC: induced Pluripotent Stem Cells
lncRNAs (*Long non-codifying RNAs*)
MAO-A: monoamino oxidasa-A
MAPK: proteína cinasa activada por mitógenos
MARK: cinasa reguladora de la afinidad microtubular
MBD: (*ing*) Microtubules Binding Domain
MBRD: (*ing*) Microtubule-binding repeat domains
MBRD: Microtubule-binding repeat domain
miRNAs: micro-RNAs
MMSE (*eng)* Mini-Mental State Evaluation)
mRNA: (*ing*) messanger-RNA
NBM: Núcleo Basal de Meynert
NCS: (*ing*) Neural Stem Cells
NP: neuropsiquiatría
P: prolina
PET: tomografía de emisión de positrones
PKA: proteína cinasa A
PSEN 2: Presenilina 2(*ing*)
PSEN1: Presenilina 1
PSG: polisomografía
RM: resonancia magnética
RNA: (*ing*) *Ribonucleic acid*
sAPPβ: residuo soluble de β-APP
SPECT: tomografía computarizada de emisión de positrón único
SST-IN: interneuronas de somatostatina
sAPPα: residuo soluble de α-APP
WHM: (*ing*) *White matter hyperintensities*)
βA: beta- amiloide, β-amiloide, Amiloide-beta, Amiloide-β

1. RESUMEN

La demencia es el deterioro cognitivo crónico, global y habitualmente irreversible de la capacidad cognitiva, el estudio de la Enfermedad de Alzheimer (EA), el principal y más frecuente tipo de demencia, es de gran relevancia por sus aportes como modelo de estudio dado que afecta a millones de personas en todo el mundo y con una prevalencia al alza cada año, esta enfermedad por su origen se clasifica en familiar (EAF) y espontánea (EAE) (Meraz-Ríos et al., 2019).

La EA es característica por el deterioro cognitivo generado por los depósitos de β-amiloide y formaciones neurofibrilares en ovillos en la corteza cerebral y sustancia gris en la corteza medial, también conocida como subcortical (Juebin Huang, 2023). Desde el descubrimiento de la enfermedad en 1906, se define a la EA se ha investigado sobre la etiología de la EA y los mecanismos moleculares implicados en la neurodegeneración y alteración de funciones cognitivas. Particularmente, de genes relacionados con la ruta de procesamiento de la Proteína Precursora del Amiloide (APP) y entre la producción del β-amiloide (βA) presentan alteraciones en los genes que codifican a la Presenilina 1 (PSEN1) y la Presenilina 2 (PSEN2) en esta variante hereditaria de la EA (Breijyeh and Karaman, 2020).

En 2006, Yescas et al. reportaron en familias de origen mexicano y de ascendencia mexicana la presencia de la mutación A431E (sustitución de Alanina por Ácido Glutámico en el aminoácido 431) en el exón 12 del gen PSEN1, ubicado en el brazo corto del cromosoma 14 humano.

Esta mutación, descubierta en el 2001 en el estado de Jalisco, está presente en familias con historial de Alzheimer de inicio temprano. La variante genética asociada posee manifestaciones clínicas como paraparesia espacial, deterioro en habilidades del lenguaje y motoras. La mutación A431E cambia el procesamiento del βA, promoviendo la agregación de este péptido, uno de los marcadores patológicos de la EA, en esta variante de transmisión autosómica dominante (Santos-Mandujano *et al.*, 2020).

Este estudio puede contribuir significativamente a abordar el problema de salud pública relacionado con la alta incidencia de la EAF en todo el mundo y, en particular, en México. Una investigación exhaustiva permitirá identificar y comprender las vías biológicas y los

mecanismos moleculares subyacentes a la mutación Jalisco, en cuanto a la enfermedad, su fisiopatología y los aspectos moleculares relacionados con la mutación en sí misma.

El objetivo principal es realizar una revisión bibliográfica exhaustiva sobre la literatura científica actual relacionada con la caracterización de la mutación A431E en PSEN1 y su papel en la Enfermedad de Alzheimer Familiar en México, con el propósito de compartir información relevante y actualizada sobre esta variante genética.

Este trabajo se basa en un estudio documental de carácter descriptivo, apoyado en la recopilación y análisis de información existente en diversos documentos y fuentes escritas, incluyendo artículos científicos, informes, publicaciones académicas, libros y revistas indexadas de alto impacto. Caracterizar esta variante hereditaria en la población mexicana representa una oportunidad para establecer un mecanismo rastreable de la progresión de la EA, mejorar la comprensión del deterioro neuronal y abordar la incidencia de la EAF en México.

2. IMPORTANCIA DE LA CARACTERIZACIÓN DE LA MUTACIÓN 'JALISCO' EN PSEN1 Y SU ROL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR EN MÉXICO

El estudio de la Enfermedad de Alzheimer Familiar (EAF) es de gran relevancia por sus aportes como modelo de estudio de esta Enfermedad neurodegenerativa que afecta a millones de personas en todo el mundo y con una prevalencia al alza. Esta variante hereditaria no afecta únicamente a quienes la padecen, sino que los aportes por realizar en diferentes aspectos de la atención médica y mejora en la calidad de vida supone grandes beneficios y avances basados en investigación científica (Meraz-Ríoz and Sánchez-Barbosa, 2024).

Estudiar este tipo específico de Alzheimer es una contribución significativa al conocimiento sobre la neurodegeneración, al identificar genes responsables de esta variante, así como una comprensión sobre los mecanismos subyacentes a la enfermedad en general. Permite consigo, la identificación de nuevos objetivos terapéuticos y abordajes clínicos para dilucidar las causas genéticas y asociaciones a la enfermedad, estos avances podrían aplicarse a formas esporádicas de la enfermedad, abriendo el alcance de realizar estas investigaciones y beneficios implicados.

Para el estudio de esta enfermedad, se han empleado modelos animales y celulares para emular los cambios bioquímicos y fisiopatológicos de la EA, que se han establecido como causales de la EAF. Sin embargo, esto puede limitarse a que no se producen precisas de la enfermedad, sino como un subconjunto en modelos animales y celulares, como Alzforum, una plataforma con información sobre modelos animales (ratas y ratones) fenotipificados en relación con la EA, para la selección y comparación de estos y evaluar eventos de la enfermedad (Padilla-Cristerna, 2019).

La caracterización mediante cultivo celular obtenido de modelos de rata o ratón permite llevar una trazabilidad y observaciones de la neuropatía progresiva como ocurre en el humano, atendiendo a la exploración de un solo evento aspecto en particular, lo cual permite un estudio más delimitado de los eventos bioquímicos como deposición de placas amiloides, hiperfosforilación de Tau (Tau-patía), activación de la microglía, daño oxidativo, pérdida sináptica, disfunción colinérgica y eventos neuroinflamatorios, aunque esto no implica que

ha sido la alternativa de estudio de la enfermedad por ser de etiología multifactorial. En consideración de las bases moleculares del desarrollo de la enfermedad, se han realizado estudios a través de células pluripotentes inducidas (iPSC, *induced Pluripotent Stem Cells*), un modelo *in vitro*, que aún no extrapolable al ser humano, puede explicar entre la brecha de conocimiento que existe sobre los subtipos de la EA (Mungenast, Siegert and Tsai, 2016).

La contribución que tiene el estudio de la EA sobre la salud pública tiene un gran impacto al abordar un problema desde el conocimiento con una mayor comprensión de los factores genéticos que predisponen a la **expresión** de la Enfermedad. Esto, podría mejorar la calidad de vida de la población en general, labrando un camino en la investigación con miras a un futuro esperanzador para la investigación sobre la reprogramación génica y mecanismos moleculares de la enfermedad, desembocando en un abordaje directo en la investigación de mejores e innovadores tratamientos para las personas con Alzheimer.

3. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. Problematización

La demencia es un término que se acuñó a enfermedades que deterioran capacidades cognitivas relacionadas con la memoria, el pensamiento y la realización de actividades cotidianas. La demencia es un deterioro cognitivo crónico, global y habitualmente irreversible de la capacidad cognitiva (Juebin Huang, 2023).

La Enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia, a la cual se le atribuyen del 60 al 70 % de los casos, que no es un estadio atribuido al envejecimiento como la creencia popular dicta, y no afecta en exclusivo a las personas mayores (Organización Mundial de la Salud, 2023). Se señala un aumento de casos en casi 10 millones por año, este síndrome con consecuencias físicas, psicológicas, sociales y económicas de alta demanda en cuidados y concienciación por cambios de vida y mortalidad como consecuencia de la demencia.

Desde el descubrimiento de la enfermedad en 1906, se han clasificado diferentes tipos de Alzheimer de acuerdo con el deterioro cognitivo y con respecto al historial familiar, esto ha permitido realizar estudios clínicos para ahondar en el entendimiento de cambios en el cerebro y el proceso de envejecimiento, siendo este no el único factor de predisposición

(National Institute of Aging, 2022). El deterioro asociado a la EA no está presente en procesos naturales de envejecimiento, implicando así que no es un único condicionante para desarrollar algún tipo de demencia.

El tipo de la enfermedad de Alzheimer con respecto al tiempo de inicio y origen se ha estudiado ampliamente, en la mayoría de los casos es de tipo esporádico con inicio tardío, con predisposición sobre las personas mayores de 65 años, seguida de una prevalencia del 15 al 50 % de casos de tipo familiar, al menos el 50 % de estos de inicio temprano y relacionado con mutaciones genéticas que generan un deterioro cognitivo que se caracteriza por los depósitos de β-amiloide y formaciones neurofibrilares en ovillos en la corteza cerebral y sustancia gris en la corteza medial, también conocida como subcortical la EA produce un deterioro cognitivo que se caracteriza por los depósitos de β-amiloide y formaciones neurofibrilares en ovillos en la corteza cerebral y sustancia gris en la corteza medial, también conocida como subcortical (Juebin Huang, 2023). El tipo de interés para este proyecto es la variante genética de la EA asociada a un inicio temprano, que suele presentarse antes de los 65 años.

Así, el aporte genético de la enfermedad en su forma temprana se expresa sobre los 65 años, se ha correlacionado que se expresa en presencia de mutaciones en genes de la Proteína Precursora del Amiloide (APP), Presenilina 1(PSEN1) y Presenilina 2 (PSEN2). En el caso de la forma tardía de la Enfermedad de Alzheimer es de etiología multifactorial, mutaciones como ε2, ε3 y ε4 en el cromosoma 19 en el gen de la Apoliproteína E (APOE4) y la tendencia al alta del desarrollo de esta forma de la Enfermedad (Breijyeh and Karaman, 2020).

En este sentido, la asociación de estos genes con la ruta de procesamiento de la APP y producción del β-amiloide (βA) mediante una escisión de un péptido de 40 y 42 aminoácidos ($A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$), comúnmente. La asociación de la mutación en PSEN1 radica en la alteración de la concentración de $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ al favorecerlo en la relación de los péptidos $A\beta_{42}$ /$A\beta_{40}$, promoviendo la agregación del βA, formando oligómeros, así uno de los marcadores patológicos de la enfermedad, la formación de placas amiloides ante la ruta amiloidogénica de la APP en líquido céfalo raquídeo.

Otros marcadores presentados en este fenómeno se reportan mediante neuroimagenología (imagen de resonancia magnética) e histopatología de tejidos de materia cerebral, incluídas

hiperintensidades de materia blanca (WHM, por sus siglas en inglés *White matter hyperintensities*) y otras deposiciones en paredes vasales de la corteza medial, conocidas como angiopatía cerebral amiloide (CAA, *cerebral amyloid angipathy*), así como placas amiloides difusas (Meraz-Ríos *et al.*, 2019; Santos-Mandujano *et al.*, 2020)

La mutación A431E en PSEN1 identificada en 2001, está asociada a la Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, la cual se caracteriza por múltiples manifestaciones clínicas, entre las más destacadas de esta forma la paraparesia espacial, deterioro en las habilidades del lenguaje en conjunto con manifestaciones psiquiátricas y motoras (Orozco-Barajas et al., 2022). En México, desde el 2006 se hizo el reporte de nueve familias provenientes del estado de Jalisco con historial de Alzheimer Familiar de inicio temprano en presencia de la mutación en el gen de PSEN1, más recientemente, identificadas también familias Mexicanoamericana que han participado en estudios preclínicos de la caracterización de la variante A431E de PSEN1.

Reúne interés conocer el efecto fundador de esta mutación, de un origen común, es la prevalencia de la mutación A431E en pacientes con EAF, dada la transmisión autosómica dominante, aumenta el riesgo del desarrollo de EA de inicio temprano por el vínculo que comparten como variantes genéticas con un ancestro en común. Así, la predisposición genética puede ser caracterizada para conocer más acerca de la expresión génica relacionada con esta forma de inicio temprano de la enfermedad.

Caracterizar esta variante hereditaria en la población mexicana representa un potencial canal de investigación médica ante la posibilidad de establecer un mecanismo conocido y rastreable de la progresión de la enfermedad de Alzheimer, para conocer más acerca del proceso de deterioro neuronal y proponer un abordaje para retrasarlo.

3.2. Problema de la investigación

3.2.1. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los avances más recientes en biología molecular en la caracterización de la mutación Jalisco de la Enfermedad de Alzheimer Familiar?

3.2.2. Preguntas secundarias

¿Cuáles son las implicaciones potenciales que se han logrado hasta la fecha en el estudio de la mutación A431E en PSEN1 en la EAF en México?

¿Cuáles son las vías biológicas y mecanismos moleculares actualmente explorados de la mutación A431E en PSEN1 de la EAF en la biología molecular?

3.3. Objetivo de la investigación

3.3.1. Objetivo general

Realizar una investigación bibliográfica exhaustiva de la literatura científica actual relacionada con la mutación A431E en PSEN1 y su aplicación en la EAF en México, con el propósito de compartir información relevante y actualizada sobre esta variante genética.

3.3.1. Objetivos específicos

3.3.1.1. Realizar una revisión exhaustiva y crítica de la literatura científica actual relacionada con la mutación A431E y su asociación con EAF.

3.3.1.2. Identificar y comprender las principales vías biológicas y mecanismos moleculares involucrados de la mutación 431E en la EAF a través de una revisión de la literatura actualizada.

3.3.1.3. Investigar y resaltar las implicaciones clínicas de la presencia de la mutación A431E en pacientes con EAF en México, destacando enfoques prometedores en resultados clínicos y de diagnóstico.

4. MÉTODOS Y TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN

La presente tesina se basa en un estudio documental de carácter descriptivo, fundamentado en el enfoque de recolección y análisis de información existente en documentos y fuentes escritas. Según la naturaleza de la fuente de información, es un estudio descriptivo al tener como objetivo principal describir y analizar el conocimiento disponible sobre la Mutación Jalisco, proporcionando así una visión integral y detallada de la información generada sobre esta mutación en PSEN1. Respecto al enfoque documental, se basa en la consulta y revisión crítica de una amplia gama de fuentes, tales como artículos científicos, informes, publicaciones académicas, libros y publicaciones, todas contenidas en revistas indexadas y/o arbitradas de alto impacto.

Así, se realizó la recopilación de información relevante relacionada con la mutación A431E en el gen de Presenilina 1 y su asociación con el inicio temprano de la Enfermedad de Alzheimer de tipo familiar.

La ubicación histórica de información recopilada ha sido esencial para comprender la evolución de la investigación en este campo, así como entender tendencias y asociaciones a lo largo del tiempo desde el descubrimiento de la mutación. La búsqueda de literatura abarcó un periodo de 2018 a 2023, con flexibilidad de considerar artículos anteriores que ofrecieran información esencial al desarrollo temático y trazabilidad de la investigación mediante una revisión exhaustiva de los textos para evaluar la pertinencia de incluirlos en este trabajo.

La búsqueda se realizó en bases de datos académicas y motores de búsqueda internacionales, con énfasis en la identificación de estudios indexados y/o arbitrados, con evidencia relacionada con la investigación realizada en México o que señalase el efecto fundador de la mutación A431E en PSEN1, así como aspectos del perfil proteómico; aquellos artículos de relevancia para la comprensión de mecanismos subyacentes a la EA se incluyeron en este escrito.

Este trabajo de investigación incluye artículos en español e inglés, permitiendo ampliar la visión y acceder a una gran variedad de fuentes académicas actualizadas y de alto impacto. Todos los artículos y fuentes seleccionadas se obtuvieron a través del libre acceso o mediante credenciales estudiantiles, garantizando la disponibilidad de estos recursos.

5. DESARROLLO TEMÁTICO

5.1. Enfermedad de Alzheimer

5.1.1. Demencia

Definida como una progresiva y lenta degeneración de las funciones neuronales, como la interpretación de la información y la capacidad para procesar y almacenar los estímulos, es decir, con ello altera a la percepción espaciotemporal y el registro en la memoria de vivencias o aprendizajes.

La Organización Panamericana de la Salud, 2020 define la demencia como un síndrome que deteriora la memoria, el pensamiento, el comportamiento y la capacidad para realizar actividades en la cotidianeidad; esto puede generar que la persona se limite en la realización de actividades, que pueda perderse en lugares conocidos, cambios de humor constantes, olvidar palabras y el síntoma más común, un detrimento notable de la memoria a corto plazo. En síntesis, este síndrome que afecta a diferentes funciones cognitivas como el habla, la memoria, respuesta a estímulos en las tres esferas del desarrollo biopsicosocial, generada por enfermedades que llevan al daño cerebral y en las funciones de este, pues no son cambios propios del envejecimiento.

Se estima que en los hombres existe una prevalencia al desarrollo de patologías relacionadas con el deterioro cognitivo, señala a Asia-Pacífico y Europa occidental como regiones en las cuales los casos de demencia no serán mayores a los actuales, con un mayor número de casos esperados en el norte de África, el Medio Oriente y áfrica subsahariana oriental. De acuerdo con un estudio para evaluación de la prevalencia de la demencia, se espera que aumente sobre el 59% en la población global de personas adultas de entre 69 y 85 años (Pedroza *et al.*, 2022).

Este síndrome se consideró por un tiempo como un evento natural del proceso de envejecimiento, ahora se sabe que al aquejar a mayores de 60 años en realidad no afecta de forma exclusiva a las personas mayores, por ello es importante un diagnóstico certero y temprano pues es generalmente detectado en estados tardíos.

Se define la demencia de inicio temprano como el caso en el que la aparición de síntomas ocurre antes de los 65 años, representando hasta un 9% de los casos existentes en territorio

nacional (Gómez-Virgilio *et al.*, 2022). De acuerdo con lo revisado, la prevalencia en México se ha convertido en un tema central del abordaje de la salud pública, ante la distribución poblacional creciente en adultos mayores que infantes menores de 5 años. Previendo para el año 2050 (Nichols *et al.*, 2022), una proporción de menores de 15 años de un 17% en comparación del 30% hoy en día, esto implica que los servicios de salud se destinarán a enfermedades propias y relacionadas con el envejecimiento, como lo es la asociación de la demencia en adultos mayores.

Las personas que viven con demencia pueden verse privadas de desarrollar una vida tranquila, acentuado por factores de riesgo sociodemográficos como desventajas sociales, analfabetismo, multimorbilidad (destacando cardiovascular y metabólica, como hipertensión y diabetes), acceso a sistemas de salud y atención médica con cuidados a largo plazo, problemas emocionales y trastornos de la personalidad y el estado de ánimo, como la depresión y aislamiento (Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores, 2019). La demencia al relacionarse con otras patologías puede agravarse si no es tratada a tiempo ni como debiera de realizarse, al pasarse por alto ante el estigma del envejecimiento y en negligencia al derecho a la salud.

La EA se caracteriza por olvidos recientes, problemas en el lenguaje, alteraciones de pensamiento, y afectaciones a la memoria a largo plazo, hacia la memoria declarativa y no declarativa, en estadios avanzados de la enfermedad, afecta incluso las capacidades motoras, incluidas las necesarias para satisfacer necesidades fisiológicas como la deglución, movilidad y control de esfínteres. Se investiga al respecto a de la asociación que existe entre la demencia en esta síndrome y cambios en el reconocimiento cognitivo de las emociones (Castillo-Mora, 2010; Ríos-Flórez, Medina-Vera and Gómez-López, 2017).

El modelo de Tres Etapas de la Memoria (*Three-Stages Memory Model*) propuesto por Richard Atkinson y Richard Shiffrin desde la perspectiva de la psicología cognitiva describe el proceso de almacenamiento y recuperación de información en la memoria humana. La figura 1 es una representación de esta teoría en sus etapas de memoria sensorial, memoria a corto plazo y memoria a largo plazo; el primer supuesto ante la recepción de estímulos es que esta gatilla la alta capacidad de atención y percepción instantánea en un intervalo de tiempo muy corto, al repetir recuperación de ese recuerdo genera un procesamiento más profundo

para construir memorias en un esquema de duración limitada así como de capacidad limitada de retención, como una tarea, que al ser ensayada y reforzada puede llegar al largo plazo, donde se almacena de manera indefinida en tiempo, sin conocer límites en la cantidad de información depositada, refiriendo a habilidades y aprendizaje, listos para ser recuperados a voluntad o cuando sea propicio (Sumrall, Sumrall and Doss, 2016).

Este modelo hace mención de la interacción entre los diferentes estados mediante la codificación de la memoria sensorial hacia el corto plazo, en la consolidación requiere del refuerzo del análisis que genera el estímulo para lograr situarse como un recuerdo almacenado de forma relativamente permanente, en caso de no realizarse este reproceso de memoria a largo plazo y con corto plazo, la información generada se contendrá como no relevante y la recuperación como proceso esencial de la memoria a largo plazo, donde se sitúa el estudio de la memoria declarativa y no declarativa.

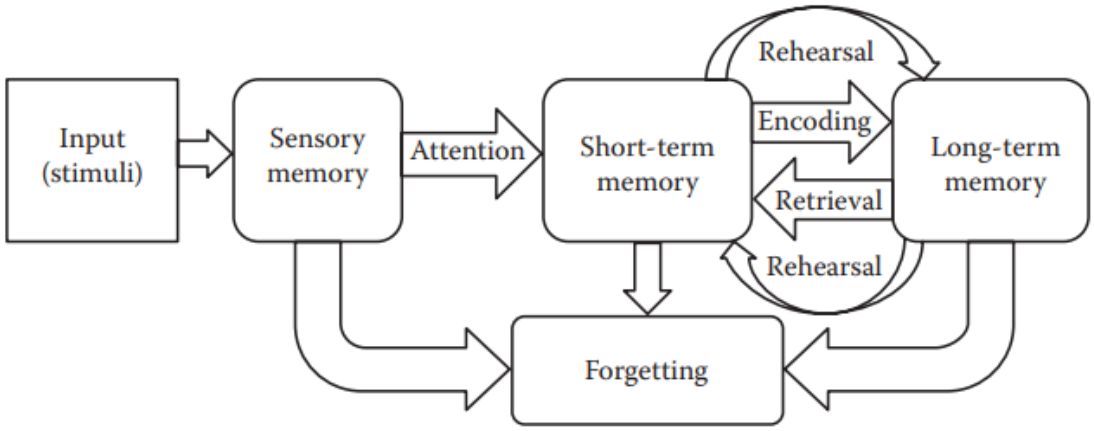


Figura 1. Modelo de la Memoria de Atkinson y Shiffrin (Atkinson and Shiffrin, 1968).

La memoria a largo plazo se subdivide como varios sistemas diferentes que se interrelacionan, bajo lo descrito en el modelo de memoria de múltiples sistemas (*Multiple Systems Memory Model*) es una división entre memoria declarativa y memoria no declarativa. La memoria declarativa comprende a la memoria episódica de relatoría de la vida personal en un contexto de tiempo y espacio, y a la memoria semántica, que refiere a conocimiento general. La memoria no declarativa, es la memoria implícita en el esfuerzo de evocar recuerdos, en la memoria procedimental (habilidades motoras y de práctica), condicionamiento clásico (asociación de estímulos), aprendizaje no asociativo (hábitos y

sensiblización por exposición intensa y repetida) y priming (exposición aprendida sobre la respuesta anterior al estímulo) (May, Diehl and Freedman, 2011).

La Figura 2 esquematiza la memoria a largo plazo y temporal según el modelo de múltiples sistemas, la memoria episódica es un tipo de memoria declarativa, centrada en la capacidad de evocar eventos de la vida personal, ubicándolos en un tiempo y espacio y en conciencia de uno mismo. La memoria no declarativa se subdivide en categorías que refieren a habilidades motoras, asociaciones visuales relacionadas con áreas neocorticales y la información necesaria para realizar una tarea específica con el circuito fonológico y esquema visual-espacial y relación de estímulos (emocional/condicionamiento clásico), dividida según el desempeño como una tarea aprendida (procesal), una respuesta activada por rastros de otras memorias evocadas y relación de estímulos (priming) (Ríos-Flórez, Medina-Vera and Gómez-López, 2017).

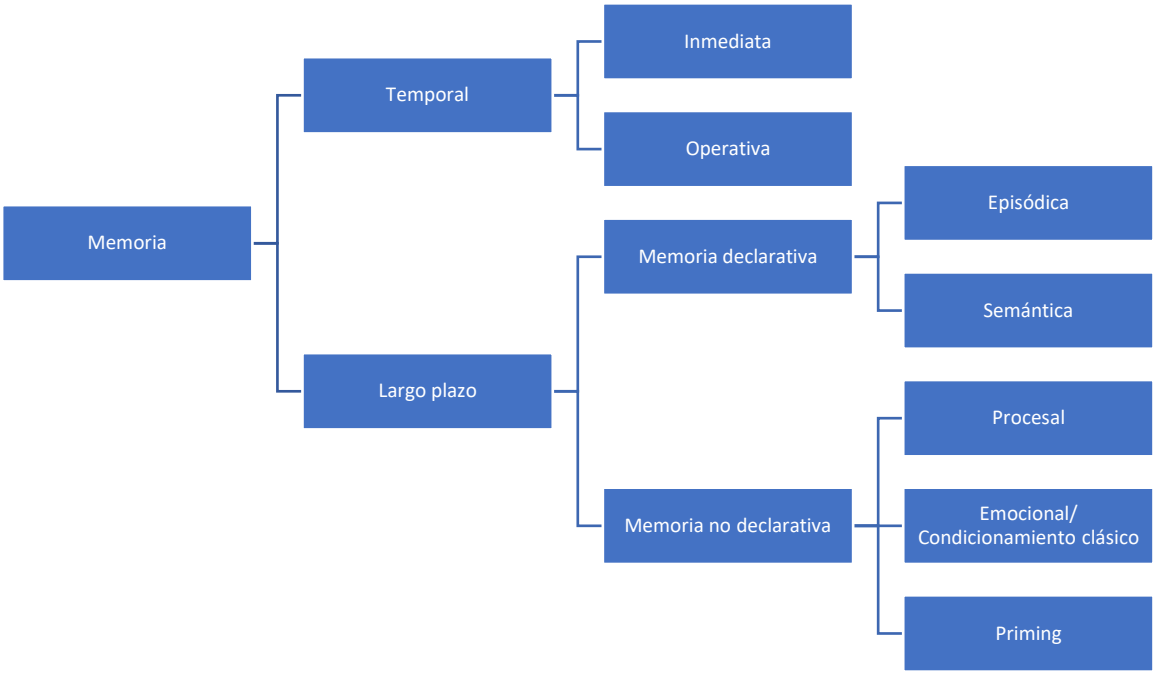


Figura 2. Modelo de múltiples sistemas de la memoria, sobre la memoria a largo plazo.
Elaboración propia.

5.1.2. Descubrimiento e historia

La patología fue descubierta en 1910 por Alois Alzheimer y nombrada así por Emil Kraepelin, en 1906 Alzheimer era un médico asistente en el Hospital Municipal de Lunáticos y Epilépticos en Frankfrut, Augusta D. fue ingresada al Hospital de Frankfrut con 51 años, ante un cuadro de confusión, ansiedad y agitación, con signos de desorientación, habla y alucinaciones auditivas y visuales, el cerebro de la mujer al fallecer en 1906 fue enviado a Alzheimer para realizarse estudios en el Laboratorio Anatómico de Munich, publicando así en 1907 la descripción neuropatológica de este estudio de caso en "Allem Z Psychiatr Psych-Gerich Med". El término acuñado a la demencia presenil y nueva entidad clínica se plasma en el texto "Psychiatrie: Ein Lherbuch for Studierende und Artze" como Enfermedad de Alzheimer. Con posteriores hallazgos, la "demencia presenil" se caracterizó en el análisis histológico, ante hallazgos de placas amiloideas, cuerpos de Lewy y ovillos neurofibrilares, posteriormente, se logró determinar una asociación del alelo 3 de APOE como homocigótico, a la enfermedad (Fuentes, 2003).

5.1.3. Epidemiología

Estudios longitudinales sugieren que la EA incide como uno de los principales tipos de demencia, cobrando un gran interés sobre la década de los 2000 debido a la falta de armonización en el diagnóstico por poblaciones de este síndrome. Metaanálisis realizados con información al alcance de estudios epidemiológicos e historias clínicas publicadas en bases de datos, reportan que la prevalencia es en personas mayores de 60 años, con un patrón que correlaciona con el incremento de la edad (Garre Olmo, 2018).

De acuerdo con reportes por la Secretaría de Salud de México, cerca de un millón 300 mil personas padecen EA, afectando en un 60 a 70% de casos de demencia en personas mayores de 65 años (Secretaría de Salud, 2021). A nivel mundial se establece esta tendencia a partir de los 65 años, con un 17.1 casos por cada 1,000 personas al año, Se espera que en regiones de Europa Occidental esta relación sea de 34.1 casos por cada 1000 habitantes.

De forma general, estimaciones en el 2020, señalan que para el año 2050, habrá una morbilidad de más de 152 millones de personas en el mundo vivirán con demencia, siendo la

EA el tipo que represente de un 60 a 70% de los casos, esto implica un aumento en la tasa de mortalidad a causa de este tipo de demencia (Gómez-Virgilio *et al.*, 2022).

5.1.4. Clasificación de la EA

De acuerdo con la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-11), una herramienta diseñada por la Organización Mundial de la Salud para la estandarización mundial de la información de diagnóstico en el ámbito de la salud se clasifica a la enfermedad de Alzheimer como una enfermedad cerebral degenerativa de etiología no conocida, con rasgos neuropatológicos y neuroquímicos, con un inicio lento pero sostenido al paso de los años, tiene asignado el código 8A20 (World Healh Organization, 2023). Se clasifica dentro del grupo de enfermedades del sistema nervioso, con los siguientes códigos de acuerdo con el tiempo de inicio, gravedad y enfermedades concomitantes, se encuentra en el grupo de trastornos con deterioro neurocognitivo como característica destacada.

De acuerdo con el grado de severidad, todos los tipos de demencia asociados a EA se adicionan los códigos: AS5W (Leve), XS0T (Moderado), XS25 (Severo) (World Healh Organization, 2023). En el código 8A20 también clasifica a la Enfermedad de Alzheimer avanzada, con el código 8E02.3 se designa a "Otras enfermedades genéticas por priones, enfermedad priónica parecida al Alzheimer familiar".

La forma familiar de la EA está relacionada con mutaciones en genes relacionados con la APP, PSEN1 PSEN2, y estos a su vez relacionados con el inicio temprano de la enfermedad. En el caso de la forma esporádica de la Enfermedad de Alzheimer es de etiología multifactorial, mutaciones como ε2, ε3 y ε4 en el cromosoma 19 en el gen de la Apoliproteína E (APOE4) y la tendencia al alta del desarrollo de esta forma de la Enfermedad (Breijyeh and Karaman, 2020) estos cambios en el gen APOE están relacionados con el inicio tardío de la enfermedad.

Tabla 1. Clasificación CIE-11 de Demencia debida a la Enfermedad de Alzheimer (CIE-11: 8A20)			
Código CIE-11	**Nomenclatura**	**Otros nombres**	**Descripción**
6D80.0	Demencia en la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano.	Demencia degenerativa primaria tipo Alzheimer. Enfermedad de Alzheimer tipo 2	Este tipo de demencia comienza antes de los 65 años, con un deterioro de evolución relativamente rápida y con trastornos múltiples y notorios de las funciones corticales superiores.
6D80.1	Demencia en la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío.	Demencia degenerativa primaria tipo Alzheimer. Enfermedad de Alzheimer, tipo 1	Tipo de demencia cuyo comienzo se presenta después de los 65 años, habitualmente al final de la séptima década de la vida, incluso más tarde, con progresión lenta. La principal característica es el deterioro de la memoria.
6D80.2	Demencia en la enfermedad de Alzheimer, de tipo mixto, con enfermedad cerebrovascular.	Concomitancia cerebrovascular de la EA	Demencia por la EA con enfermedad cerebrovascular concomitante.
6D80.3	Demencia en la enfermedad de Alzheimer, de tipo mixto, con otras etiologías no vasculares.	Categoría para clasificación de la demencia con varias causas, se sugiere revisar las que correspondan.	Demencia debida a la EA con patologías como "Atrofias corticales focales progresivas", "Enfermedad de cuerpos de Lewy", "Degeneración lobular frontotemporal" y" otros trastornos especificados con deterioro neurocognitivo como característica destacada, sin especificación".
6D80.Z	Demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, inicio desconocido o no especificado	Categoría residual de demencia debida a la enfermedad de Alzheimer de inicio no conocido	Se asocia a otros códigos como trastornos psicológicos o del comportamiento en la demencia (6D86).

Las fases clínicas de la EA se pueden clasificar en etapa pre-clínica o también conocida como fase pre-sintomática (la cual puede durar años), etapa temprana, etapa moderada y etapa severa o fase tardía de la EA. La etapa pre-clínica es una fase caracterizada por un deterioro cognitivo leve (afecciones en funciones de la memoria, del lenguaje y toma de decisiones), así como alteraciones patológicas en la corteza prefrontal y el hipocampo, esto no implica

algún tipo de afectación en la vida diaria de la persona. La fase temprana de la EA se define a partir de la aparición de síntomas clínicos de la enfermedad, cambios de humor, pérdida de concentración y memoria, desorientación en temporal-espacial y desarrollo de episodios depresivos (Kumar *et al.*, 2022). En consecuencia, la etapa moderada en la cual la enfermedad afecta a la periferia de la corteza cerebral, desembocando en una pérdida incrementada de la memoria declarativa (en el reconocimiento de familiares, pérdida de control motor, dificultad para habilidades lingüísticas y de comunicación verbal). Por otra parte, la etapa tardía de la EA involucra la extensión de la enfermedad a toda la corteza cerebral, con una acumulación de placas neuríticas y ovillos fibrilares de la propagación de la proteína Tau, generando un daño progresivo en las funciones cognitivas y funcionales, en esta fase los pacientes dejan de reconocer a sus familiares, quedando postrados en cama con dificultades para deglutir y orinar, llevando a un desenlace fatal dadas estas complicaciones (Apostolova, 2016; Wattmo, Minthon and Wallin, 2016).

5.1.5. Diagnóstico de la EA

El diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer se basa en una evaluación clínica integral, en el caso de la variante de tipo familiar se incluyen pruebas genéticas, así como una descripción de la historia familiar. El diagnóstico integral consiste en exámenes neuropsicológicos, identificación de pérdida de memoria, afectaciones en la vida cotidiana, afasia, apraxia y agnosia, así como evaluación de biomarcadores de la EA mediante exámenes clínicos e imagenología, es un proceso complejo por el amplio enfoque clínico del curso de la enfermedad, su sintomatología y afecciones médicas concomitantes, aunado a que la aparición de síntomas puede darse entre los 40 y 90 años y con ello tipificar la enfermedad de acuerdo con el tiempo de inicio y origen, llámese de inicio temprano o tardío y de origen familiar o espontáneo.

De forma general, los objetivos y estrategias de atención clínica de nueva generación en lo que respecta a las enfermedades neurodegenerativas tienen como primer objetivo prevenir o ralentizar la acumulación de manifestaciones fisiopatológicas de la EA detectadas a diferentes niveles mediante confirmación con biomarcadores y el abordaje con un monitoreo y tratamiento basado en la respuesta observada, en complemento a las estrategias de seguimiento clínico actual, mediante la detección de síntomas previo a la manifestación de cambios patológicos en el cerebro y causales de condiciones concomitantes, ante la confirmación clínica mediante identificación en biomarcadores e inicio de un tratamiento elegido de acuerdo al estadio de progresión de la enfermedad.

Entre las evaluaciones preliminares se solicitan exámenes clínicos como niveles de vitamina B12, pues el déficit en esta vitamina se asocia con problemas neurológicos. Un marcador comúnmente empleado es la cuantificación de concentraciones elevadas de homocisteína en muestras sanguíneas de pacientes con Alzheimer, este aminoácido posee un potencial dañino al cerebro por inducir estrés oxidativo y con ello una dishomeostasis de calcio y señalizar hacia la vía apoptótica; otros autores señalan que esto es debido a la acumulación de calcio que promueve la deposición de placas amiloides en un proceso simultáneo al llevar a la baja la regulación de GABA-1 (Kastanenka *et al.*, 2019; Jatoi *et al.*, 2020). La medición de niveles de B12 se realiza mediante una cuantificación en suero sanguíneo, así como un recuento total en sangre y cuantificación de homocisteína.

Las pruebas de imagenología cerebral son importantes para avistar cambios característicos de la EA, como atrofia cerebral, placas amiloides y ovillos neurofibrilares, esto se realiza mediante resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET) que permite visualizar la distribución y densidad de las placas amiloides, respectivamente; las pruebas empleadas en Líquido cefalorraquídeo involucran la medición de niveles de proteína tau y el péptido βA.

La detección de síntomas por familiares y personas allegadas al paciente puede resultar en un reconocimiento tardío de la enfermedad hasta una etapa tardía y no en precisión diagnóstica, los criterios diagnósticos han permitido la determinación antes mediante pruebas cognitivas y aún más, con la medición de biomarcadores en sangre con pruebas clínicas estandarizadas y evaluaciones basadas en metodologías digitales (Figura 2), esto con el inicio de un monitoreo a largo plazo que podrá refinarse mientras se desarrollan tecnologías en salud digital para la atención de la EA y desarrollo de terapias relevantes para la enfermedad, que requieren de la interacción individual y apego al tratamiento tecnológico en desarrollo para colectar datos de manera constante; algunos de estos desarrollos implican el uso de inteligencia artificial, electroencefalograma, neuropsiquiatría (NP) y polisomografía (PSG) (Dulewicz *et al.*, 2022; Hampel *et al.*, 2022).

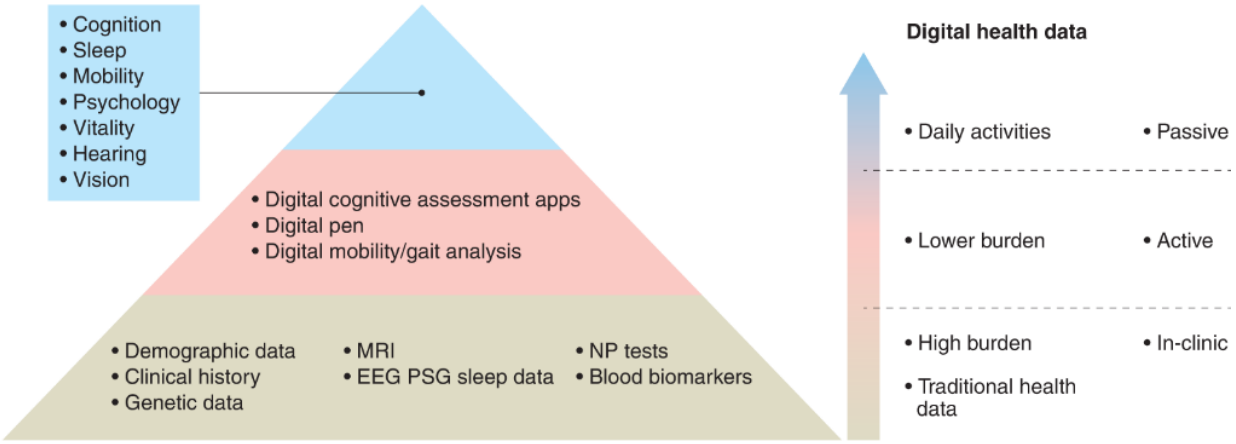


Figura 2 Desarrollo digital y tecnológico en el seguimiento clínico de la EA
Hampel et al., 2022

El criterio diagnóstico de la EA ha revolucionado sus técnicas, con nuevos métodos de investigación, una mayor comprensión de mecanismos biológicos de la enfermedad, teniendo como un complemento al diagnóstico la imagenología molecular y funcional del cerebro, reforzando así la investigación de nuevos enfoques terapéuticos, como el uso de radiofármacos para la detección de depósitos de AB, acumulación de proteína Tau, activación de microglía y neuroinflamación (Valotassiou *et al.*, 2018).

Las pruebas de imagenología son frecuentemente empleadas en fases diagnósticas iniciales, generalmente develando el estado de afectación sobre las manifestaciones clínicas, no siempre siendo consistentes en los estudios de PET, los cuales se enfocan en valorar la carga cerebral del amiloide, en comparación con la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) con 99mTc-HMPAO, que generan imágenes funcionales con una mejor observación de la atrofia con afectación y progresión; esta resolución de imagen podría aprovecharse al emplearse algoritmos predictivos para hacer un mapeo regional del paso del fluido en diferentes áreas del cerebro, un experimento se dirigió mediante el uso de una máquina de aprendizaje de algoritmos, tecnología de redes neurales y análisis de discriminación lineal (Tellechea *et al.*, 2018; Sedlakova *et al.*, 2023).

5.1.6. Relación fenotípica de la Mutación Jalisco

Se reporta que el aporte de investigación realizada en México con respecto a la EA corresponde en un 31% a centros e instituciones de investigación públicas y privadas (Gómez-Virgilio *et al.*, 2022). Esto deja un precedente a que el estudio de tipos específicos y el estudio de la etiología de la EA está aún más centrado a estas instituciones en todo el país.

La variante A431E de PSEN1 identificada en 2001 se asocia a Alzheimer de inicio temprano de tipo 3 (EOAD, Early-onset Alzheimer Disease), demencia progresiva en personas con edad de inicio de síntomas de reducción de funciones cognitivas antes de los 60 años. La mutación Jalisco ha sido identificada como un haplotipo con efecto fundador, este término hace alusión a que la mutación pudo haberse originado en una población pequeña y aislada que al trasladarse a otro sitio funa una nueva población, en este caso, se hipotetiza que se originó en los Altos de Jalisco (Orozco-Barajas et al., 2022).

La mutación Jalisco, relacionada con EAF tipo 3 es estudiada en 9 familias mexicanas y 15 familias del sur de California y Chicago, que están relacionadas a familias en Guadalajara; se describe un aumento considerable de casos entre los años 2006 y 2010 en los cuales se identificó la mutación se identificó, la incidencia es abierta pues el número de portadores crecerá al ser una mutación autosómica dominante, los rasgos se expresarán en estados heterocigotos como homocigotos, con un solo alelo se podrá expresar el fenotipo de la EAF por la variante A431E en PSEN1 (Dumois-Petersen *et al.*, 2020).

5.1.7. Fisiopatología de la EA

De forma general, se reportan episodios de síntomas depresivos, dolor de cabeza, movimientos espasmódicos y trastornos de la marcha, atribuibles a la pérdida de sensibilidad. y bajas en la ejecución de movimientos. Estos síntomas de este tipo de demencia se generan por cambios neurodegenerativos característicos del síndrome (Figura 4), placas neuríticas del βA, placas neurofibrilares y atrofia cerebral, afectando principalmente a las estructuras de la neocorteza y al lóbulo medial temporal.

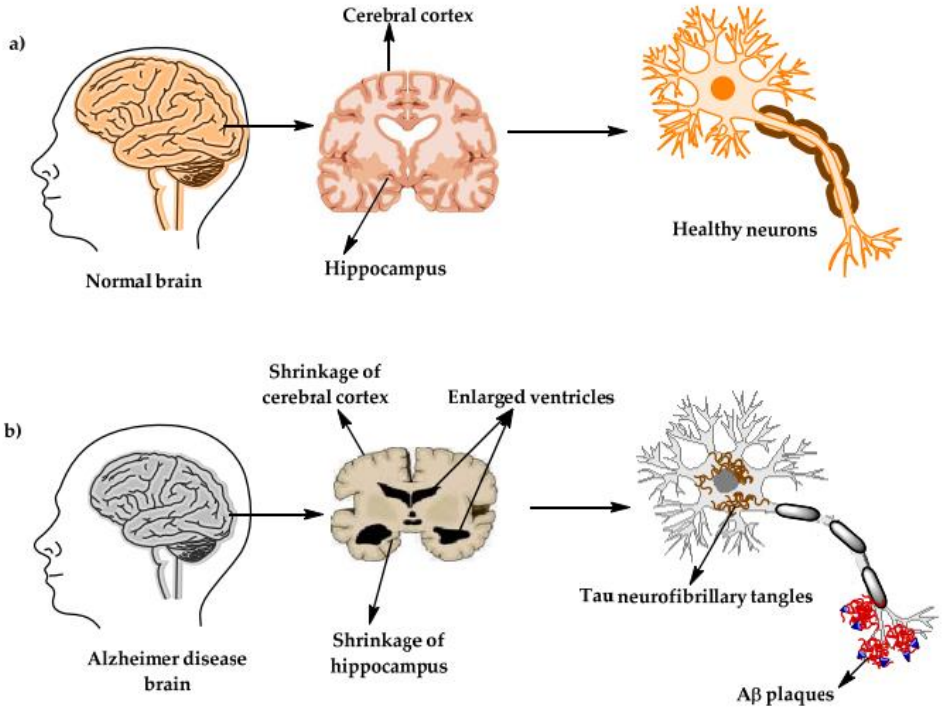


Figura 3. Estructura fisiológica del cerebro y neuronas en a) el cerebro sano y b) el cerebro ante Enfermedad de Alzheimer

Se puede observar en la Figura 4 que en condiciones patológicas se da un encogimiento de la corteza cerebral y del hipocampo, elongación de los ventrículos, marañas neurofibrilares (consecuencia de la propagación de la proteína tau), deposiciones del Aβ (Breijyeh and Karaman, 2020).

Existen tres anomalidades principales en el desarrollo de la EA, el primero de ellos es la atrofia cerebral, con diferencias leves en casos con un menor grado de avance en comparación con un estadio avanzado de la EA.

En segundo lugar, las lesiones histopatológicas como deposiciones de βA, conocidos como placas amiloides por ser depósitos extracelulares del péptido βA, así como marañas u ovillos neurofibrilares provenientes de la hiperfosforilación de la proteína tau. Estos ovillos generan un daño en la estructura interna de las neuronas al entrelazarse en ellas así impidiendo el transporte axonal de nutrientes y proteínas esenciales y genera desestabilización de los microtúbulos, evento desencadenado por la acumulación de βA, en condiciones patológicas las quinasas responsables de fosforilar a tau (Padilla-Cristerna, 2019; Instituto Nacional de Neurología y Neurociencia, 2022). El hipocampo y el lóbulo temporal están involucrados en la memoria episódica, en conjunto con otras áreas cerebrales para la codificación y recuperación de esta información, como la corteza parietal posterior (Castillo-Mora, 2010).

Los cambios en la corteza cerebral no ocurren de forma uniforme, sino que se concentra en el área entorrinal, el hipocampo, la neocorteza y el núcleo basal, los primeros dos probables responsables de disfunciones de la memoria, no siendo el mismo que ocurre en los circuitos frontoestriatales, el deterioro cognitivo dado con el proceso de envejecimiento natural. Con respecto al núcleo basal, el prosencéfalo basal colinérgico, una región del cerebro que emplea la acetilcolina como neurontransmisor, en la EA las neuronas colinérgicas tienen anormalidades atribuibles a la progresión de la enfermedad. Así, la EA no implica cambios en el proceso de envejecimiento normal, pues son daños específicos que van más allá de ellos y se asocian con síntomas característicos de la enfermedad, como pérdida de memoria, dificultades cognitivas, placas del péptido βA y la presencia de ovillos fibrilares.

5.1.7.1. Propagación de Tau y la EA

La proteína Tau es una proteína que se encuentra en el cerebro y que juega un papel importante en la estabilización de los microtúbulos, que son estructuras celulares que ayudan a mantener la forma y la función de las células nerviosas. La Figura 3, muestra un esquema del dominio estructural de la proteína tau humana, en el largo del cromosoma 17 se encuentra el gen codificante de la síntesis de la proteína tau, las mutaciones sobre este gen da lugar a una fosforilación irreversible que facilita su autoagregación (de la Fuente-Rocha, 2017), se observan ubicados en el sitio de proyección; dominios ricos en prolina, MBRD y partes de la proteína tau codificados por splicing alternativo de los exones 2, 3 y 10, debajo de estos se mencionan mutaciones asociadas a este dominio a los residuos fosforilados *(Brunello* et al.*, 2020)*.

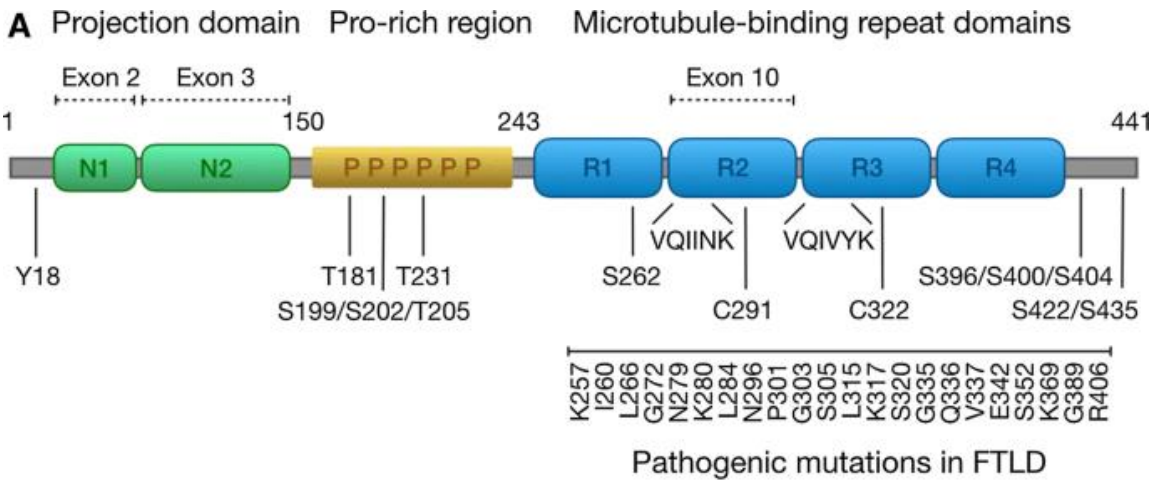


Figura 4. Esquema del gen de la proteína tau, su estructura y su agregación

En la Enfermedad de Alzheimer, la proteína Tau se acumula en forma de ovillos neurofibrilares, lo que puede interferir con la función normal de las células nerviosas y contribuir a la degeneración neuronal. Además, se ha propuesto que la proteína Tau (Figura 5) puede propagarse de una célula nerviosa a otra, lo que podría explicar la propagación de la enfermedad en el cerebro.

Cuando estos aminoácidos van seguidos de prolina (P), son fosforilados por diversas enzimas, como la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3β), la cinasa dependiente de ciclina (cdk5) y su subunidad activadora p25, o la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). Por otro lado, existen cinasas que no están influenciadas por la prolina, como Akt, Fyn, proteína cinasa A (PKA), proteína cinasa 2 calcio-calmodulina (CaMKII) y cinasa reguladora de la afinidad microtubular (MARK). El motivo diana "KXGS" (que representa lisina, un aminoácido no especificado u otro aminoácido, glicina y serina) es fundamental en este proceso.

La fosforilación normal, se realiza en los residuos de serina y treonina, mientras que los residuos de prolina son fosforilados por la cinasa de la glucógeno sintasa 3 beta (GSK-3β) y la cinasa dependiente de ciclina 5 (CDK5) y la subunidad, proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) mostró una activación acentuada y el equilibrio con las fosfatasas se altera. El sitio de unión a microtúbulos corresponde al dominio que lleva este nombre (Microtubules Binding Domain, MBD), está conformado por cuatro secuencias repetidas, también es conocido como MBRD (del inglés Microtubule-binding repeat domains) (Meraz-Ríos, Cabrera-Reyes and Padilla-Cristerna, 2022).

Las proteínas Tau hiperfosforiladas han perdido la asociación normal con microtúbulos normales, generando un desensamble y un acomodo helicoidal en las células nerviosas, especialmente en la corteza cerebral media en el hipocampo, no aislado en este sitio, generando así los ovillos neurofibrilantes, los cuales dañan la estructura neuronal, degenerando su función y promoviendo la muerte celular. La unión de tau cumple un papel crucial en la promoción del ensamblaje y la estabilidad de los microtúbulos. Sin embargo, un exceso de actividad de cinasas, una reducción de la actividad de fosfatasas, o una combinación de ambos factores, ocasiona que la tau hiperfosforilada se separe de los microtúbulos, se autoagregue y provoque la desestabilización de estos últimos (Querfurth and LaFerla, 2010).

La unión de Tau promueve el ensamblaje y dota de estabilidad a los microtúbulos, ante una hiperactivación por cambios en la actividad de las cinasas y actividad reducida de las fosfatasas desembocan en la hiperfosforilación de tau en sitios que rodean la MBD (dominio

de unión a microtúbulos, Microtubules binding domain), el sitio donde la hiperfosforilación en el filamento helicoidal emparejado de tau tiende a rodear en la EA.

La proteína tau (Figura 6) posee secuencias repetidas (R1-R4) conforman el dominio de unión a microtúbulos (MBD) de tau. La fosforilación normal de tau ocurre en sitios de aminoácidos específicos, como serina (S; indicada arriba de la barra horizontal) y treonina (T; señalada debajo de la barra horizontal), enumerados según su posición en la secuencia completa de tau (Querfurth and LaFerla, 2010).

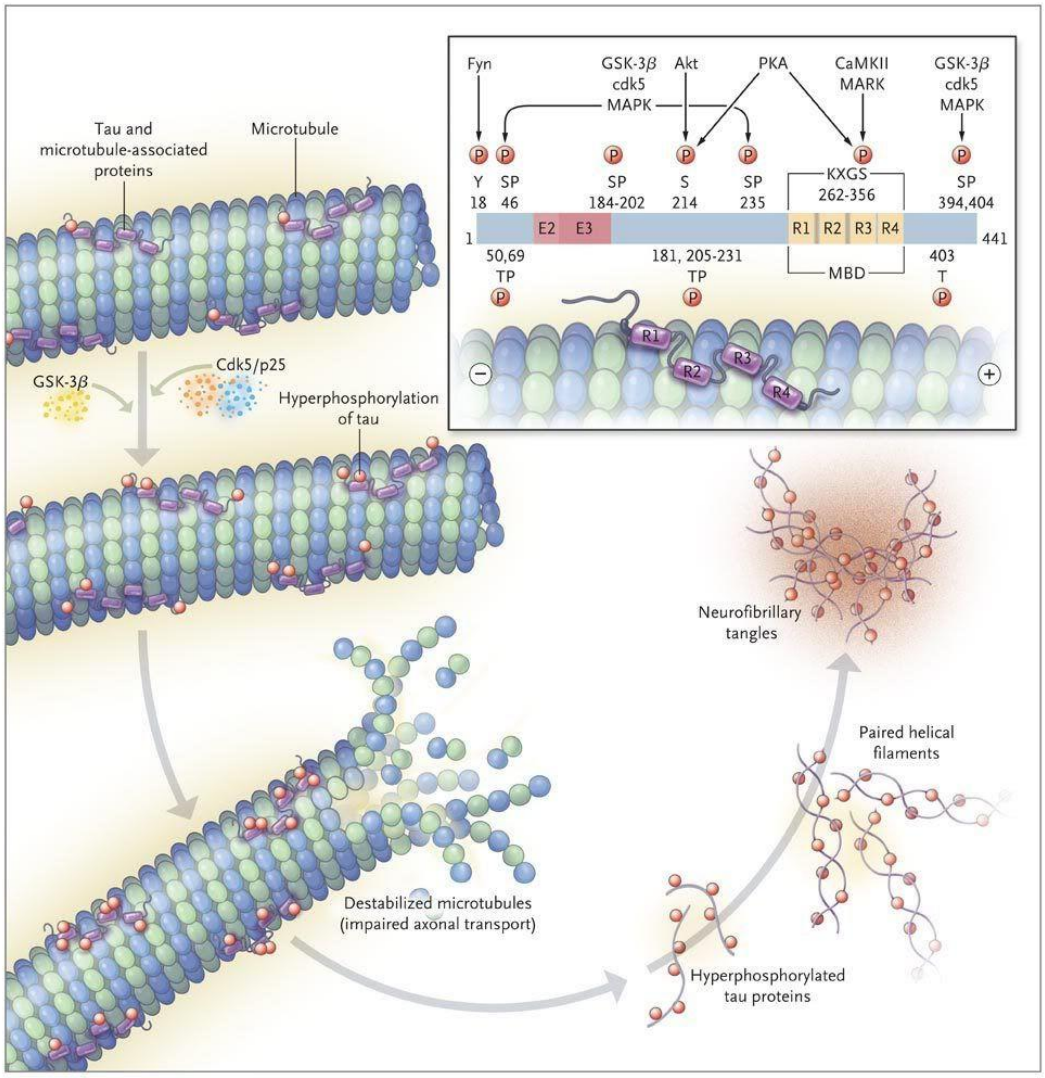


Figura 5 Estructura y función de tau

5.1.7.2. PSEN 1 y PSEN 2

Son genes que codifican para proteínas que forman parte del complejo de la γ-secretasa, que es una enzima que participa en la escisión de muchas proteínas críticas para la homeostasis cerebral, por ello su relación con la Enfermedad de Alzheimer de tipo familiar. Al ser componentes de la γ-secretasa, genera porciones de péptidos del Aβ, que al acumularse anormalmente genera características patológicas; se supone a alteraciones en PSEN1 como la principal característica patogénica identificada, esto no exime a las mutaciones en PSEN2 de su relación con la EAF, pero contribuye de igual forma, aunque con menor frecuencia (Bagaria, Bagyinszky and An, 2022).

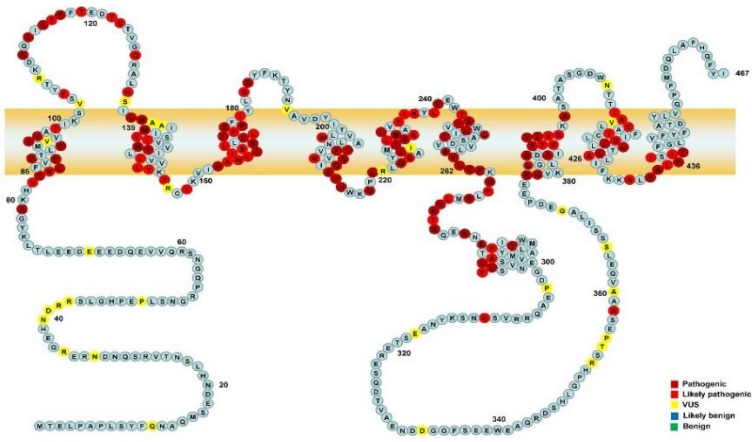


Figura 6. Representación de PSEN1
(Xiao et al., 2021)

Las mutaciones en PSEN1 (Figura 7) están vinculadas a la modificación de la proporción entre los péptidos Aβ40 y Aβ42, lo que favorece la acumulación de Aβ42 en comparación con Aβ40B (Alzforum, 2022). Este desequilibrio promueve la agregación del péptido βA, dando lugar a la formación de oligómeros. Este proceso es uno de los marcadores patológicos de la enfermedad, ya que conduce a la creación de placas amiloides en el líquido cefalorraquídeo.

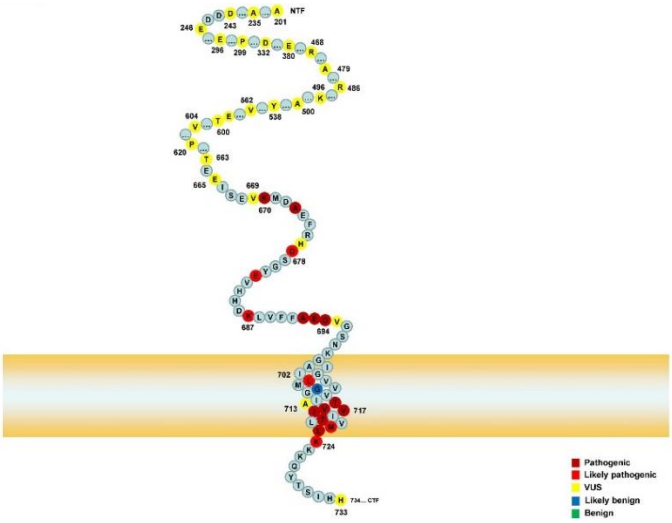


Figura 7. Representación de APP
(Xiao et al.*, 2021).*

Como resultado de la activación de la ruta amiloidogénica de la proteína precursora amiloide (APP), en la Figura 8 se muestra el fragmento de la secuencia de aminoácidos de APP con variantes patogénicas presentes en color rojo, en amarillo las posibles variantes patogénicas, en azul posibles variantes benignas y en azul variantes benignas.

Las mutaciones en PSEN1, son más comunes en casos de EAF, existen más de 250 mutaciones en este gen, caracterizada por un efecto fundador, así como una caracterización sintomatológica diferente a la caracterizada para EA, asintomáticos o sintomáticos, las personas con EA pueden tener otros padecimientos concomitantes con la demencia frontotemporal, es decir, cambios en las capacidades motoras, del lenguaje (afasia), de coordinación y paraparesia espástica, definida como debilidad muscular y aumento anormal en la tensión en extremidades inferiores que dificulta la flexión de las articulaciones y dificulta el movimiento. (Meraz-Ríos *et al.*, 2019)

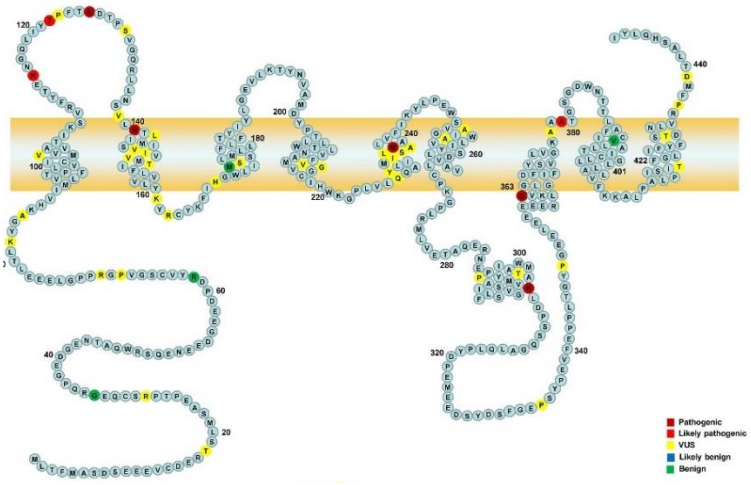


Figura 8. Representación de PSEN2
(Xiao et al., 2021)

El gen que codifica la proteína presenilina 2 (Figura 5-B), PSEN2, implica el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer Familiar y de inicio temprano, aunado a el mecanismo conocido en el complejo de γ-secretasa y en vías de señalización celular, como en la modulación de la homeostasis de Ca^{2+} intracelular en el retículo endoplásmico. Una investigación por Fedeli et al. en 2019 hipotetiza que PSEN2 ejerce esta acción mediante una reducción de la autofagia señalizada por la respuesta de calcio en el citosol de la célula, por un bloqueo en el flujo de degradación autofagosoma-lisosoma, ante un menor reclutamiento de la GTPasa RAB7, importante en este proceso celular de degradación para eliminar componentes celulares dañados o no necesarios.

5.1.7.3. Disfunción del sistema colinérgico

El sistema colinérgico es un sistema de neurotransmisión que utiliza la acetilcolina como neurotransmisor. Este sistema juega un papel importante en la memoria y el aprendizaje, y se ha demostrado que está disfuncional en la Enfermedad de Alzheimer. La disminución de la actividad colinérgica se ha relacionado con la pérdida de memoria y otras alteraciones cognitivas en la enfermedad.

Ante la presencia del βA, el cual reduce directamente la recaptación y liberación de acetilcolina en la región postsináptica, así como una reducción de receptores nicotínicos y muscarínicos en la región presináptica colinérgica terminal, y la disminución de

concentración de neurotransmisores excitatorios como glutamato y D-aspartato genera una regulación errónea entre hormonas y neurotransmisores en el SNC, en particular, en la acetilcolina, el principal neurotransmisor que desempeña funciones cerebrales y a nivel cognitivo en la memoria. De forma general, el sueño de baja frecuencia, desregulación de GABA-B1, así como déficits colinérgicos y formación de placas de deposición del Aβ, promueven una pérdida de memoria progresiva con un efecto generalizado con el paso del tiempo, al implicar diferentes estímulos inhibitorios y excitatorios que alteran la modulación de la corteza cerebral y el hipocampo (Almeida and Radanovic, 2022).

El sitio donde se observa una pérdida importante de neuronas colinérgicas es el Núcleo Basal de Meynert (NBM), ubicado en la base del cerebro cerca del prosencéfalo, es parte del sistema de proyección colinérgica que emplea acetil colina como neurotransmisor; una forma de paliar esta degeneración es el uso de compuestos que activen la formación de acetilcolina una vez usados antagonistas de receptores colinérgicos como la escopolamina, para inducir amnesia y revertir este efecto. Se discute sobre el efecto de la disfunción colinérgica debido a la desregulación de GABA-1, e implicación de baja de la función las interneuronas de somatostatina (SST-IN) como reguladoras de la actividad colinérgica y gaba-érgica, estas interneuronas están moduladas a su vez por actividad muscarínica y colinérgica. (Almeida, 2023; Wood, 2023).

5.1.7.4. Cascada y propagación de Aβ

La proteína β-amiloide (Aβ) es otra proteína que se acumula en el cerebro en la Enfermedad de Alzheimer. Se ha propuesto que la acumulación de Aβ puede desencadenar una cascada de eventos que incluyen la formación de placas amiloides, la activación de la microglía y la inflamación, la disfunción sináptica y la degeneración neuronal.

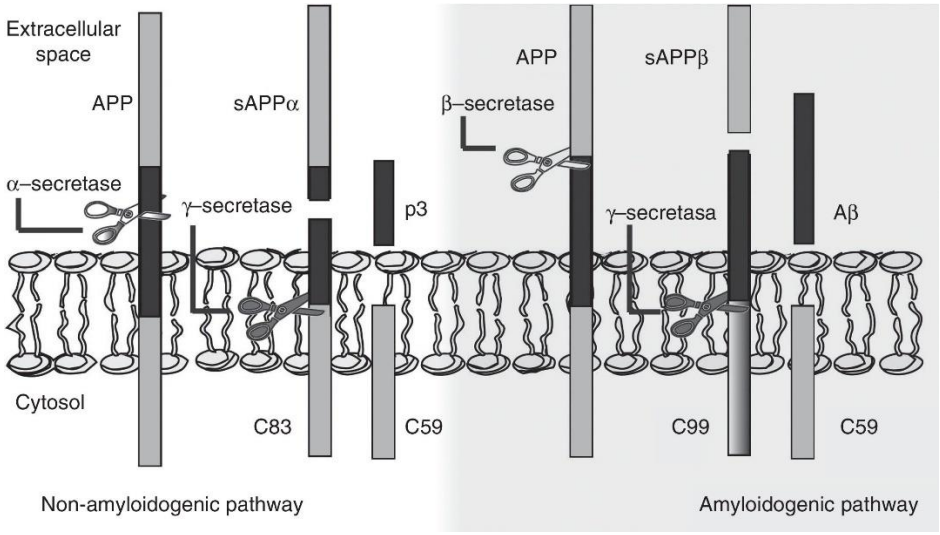


Figura 9. Diagrama de los mecanismos de la APP en las rutas amiloidogénicas y no amiloidogénicas

La APP (Figura 10 puede escindirse en tres lugares, en el sitio del dominio βA vía α-secretasa; N-terminal del dominio βA vía β-secretasa y en el C-terminal del dominio βA por la γ-secretasa (Padilla, 2021). En la ruta no amiloidogénica (Figura 6-A), la escisión que realiza la a α-secretasa sobre la APP genera dos residuos, uno soluble (sAPPα) y un fragmento aminoacídico (C83), que será cortado por la γ-secretasa, generando un fragmento conocido como p3 (Hernández and García, 2021).

En la ruta amiloidogénica (Figura 10), la APP es cortada por la β-secretasa (BACE-1), generando así el péptido beta extracelular soluble (sAPPβ) y un fragmento llamado *C99*, en la membrana celular γ-secretasa realiza la escisión de este fragmento generando el residuo peptídico conocido como βA y el fragmento de C99 anclado a la membrana recibe el nombre de dominio intracelular amiloide (AICD, *Amyloid Intracellular Domain*), una cola de 50 aminoácidos liberada en el citoplasma hacia el núcleo que funge como activador de la

transcripción, aún no se dilucida el mecanismo implicado (Yukiko Hori and Taisuke Tomita, 2019; Juebin Huang, 2023).

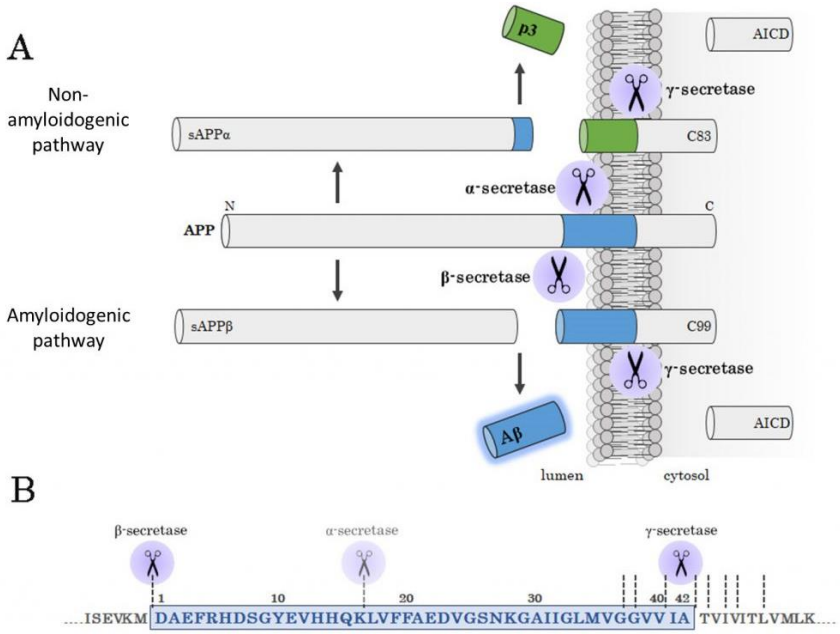


Figura 10. Procesamiento de la APP

La asociación de estos genes PSEN1 y PSEN2 con la ruta de procesamiento de la APP (Figura 10) y producción del β-amiloide (βA) mediante una escisión de un péptido de 40 y 42 aminoácidos ($A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$), los residuos más comunes. En condiciones no patológicas la proporción de estos residuos peptídicos es 10:1, en la EA esta proporción se invierte siendo asi 1:10, es decir, sobrepasa la proporción $A\beta_{42}$ sobre la $A\beta_{40}$, el cual es más propenso a agregarse; esta acumulación resulta tóxica al agregarse en oligoméros y posteriormente en fibrilaciones amiloides y finalmente en placas de βA, que promueven eventos inflamatorios, estrés oxidativo, excitotoxicidad e hiperfosforilación de la proteína tau (Hernández and García, 2021).

La memoria humana es un conjunto de sistemas y procesos simultáneos y sinérticos para el almacén y recuperación de recuerdos, ubicados en diferentes regiones y circuitos cerebrales, esto dependiente de la duración y naturaleza de la memoria; la memoria temporal se encuentra asociada a la corteza prefrontal mientras que los recuerdos a largo plazo se almacenan en el hipocampo en la zona medial y corteza cerebral. En síntesis, esta inducción

de cambios estructurales y funcionales, como la aparición de placas amiloides, ovillos neurofibrilares, daños a las vías de comunicación, ante esto en consecuencia tendrá un deterioro en las funciones a ejecutar dado un estado de atrofia cerebral.

5.2. Alzheimer Familiar, un modelo de estudio de la Enfermedad de Alzheimer

Los modelos de estudio utilizados para investigar la EA tienen como objetivo replicar los cambios bioquímicos y fisiopatológicos observados en la enfermedad. Sin embargo, es importante destacar que estos modelos no siempre son precisos en la reproducción de todos los aspectos de la EA. En su lugar, se utilizan como una herramienta complementaria, tanto en modelos animales como en cultivos celulares, pues no hay un modelo que reproduzca de forma exacta todos los aspectos de la enfermedad.

Para evaluar la enfermedad, se han seleccionado y comparado diversas características de estos modelos. Por ejemplo, la plataforma Alzforum es un recurso que recopila información sobre modelos de la enfermedad utilizados en ratones y ratas (Folch *et al.*, 2018). Esto permite a los investigadores acceder a datos sobre cómo estos modelos se comportan en términos de replicar ciertos aspectos de la EA, lo que a su vez contribuye a una mejor comprensión de la enfermedad y a la búsqueda de posibles enfoques terapéuticos.

Una forma de realizar manipulaciones genéticas es en modelos invertebrados mediante la manipulación de genes ortólogos asociados a vías etiológicas de la enfermedad, en adición o alternancia a la expresión de proteínas humanas relacionadas con la patología, con el fin de caracterizar la enfermedad, como neurodegeneración, formación de placas y ovillos del βA, problemas locomotores, estragos del aprendizaje y la memoria.

Dadas estas limitaciones, los modelos animales se ha optado por emplear sistemas celulares, mencionadas las iPSC, un tipo de células que emplean células de otros tejidos o células sanguíneas a través de la introducción de genes específicos para revertirlas a su potencial pluripotente, adquiriendo así la capacidad de diferenciarse en una amplia variedad de tipos de células en el cuerpo.

La mutación Jalisco se ha identificado en un número importante de individuos sobre las más de 250 mutaciones existentes en el gen de PSEN1, esto en diagnósticos de demencia temprana en individuos de familias oriundas del estado de Jalisco, antecedente rastreado en

familias en el extranjero y otros estados de la república mexicana (Santos-Mandujano *et al.*, 2020). Esto podría señalar la relación con el cuadro clínico de la enfermedad y antecedentes familiares en familias de Jalisco o relacionadas a este estado.

En reportes más recientes, el grupo de investigación del Dr. Figueroa ha contribuido significativamente a la identificación de individuos portadores de la mutación A431E en un estimado de 75% de los casos diagnosticados con EAF de inicio temprano en el Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se espera que la enfermedad se exprese con el tiempo, dado que es una mutación heterocigótica, dotando de un carácter de incorporación al complejo de γ-secretasa y la sobreexpresión de βA_{42} aumenta con el paso de los años (Meraz-Ríos *et al.*, 2019). De acuerdo con esta información, la edad promedio de inicio de los síntomas ronda los 43 años, con una evolución estimada de 75 años y una muerte prematura, antes de los 55 años; la caracterización clínica y molecular de pacientes con la mutación es importante para evitar el sesgo del cuadro clínico conocido de esta variante.

5.3. Caracterización fisiopatológica de la Mutación Jalisco

5.3.1. Detección y Diagnóstico Molecular

Actualmente, los principales biomarcadores para el diagnóstico diferencial de la EA incluyen líquido cerebroespinal (*CSF, cerebrospinal fluid*), análisis proteico, estudios de imagenología del amiloide mediante PET, discutiendo la perspectiva de una caracterización de microRNAs (miRNAs) expresados en el CSF.

En una revisión bibliográfica por Miya Shaik et al., (2018), se concluye que el perfil de regulación de miRNAs se altera de acuerdo con cambios neuropatológicos, por ejemplo, el miR-9 que es un tipo de miRNA presente en tejido conectivo, embrionario y tejido nervioso involucrado en la hematopoyesis, desarrollo endócrino y reproductivo, se encuentra regulado a la baja en casos de EAE, en comparación con la corteza cerebral testigo, cabe destacar que este miRNA tiene como blancos de expresión a BACE1 y PSEN1; en estudios posteriores que retomaron estos resultados, se confirmó esta asociación con a la baja en la neocorteza cerebral en la EA, mientras que en otros desordenes neurodegenerativos y de demencia se regula al alza (Miya Shaik *et al.*, 2018).

Estudios clínicos y estudios de caso reportan hallazgos de un aumento del βA_{42} y cambios morfológicos en la estructura del APP, marcadores de inflamación y un decremento de la materia blanca en estadio preclínico de la EAF. Portadores de la mutación pueden presentar niveles significativamente bajos de NAAG (N-acetil-aspartil-glutamato) y de glutamato (Orozco-Barajas et al., 2022), ambos aminoácidos excitadores empleados como un marcador de viabilidad neuronal, ante disminución de estos neurotransmisores se asocia a neurodegeneración; esto de acuerdo con diferentes discusiones al respecto al inicio de síntomas, en fases preclínicas de la EAF.

Se plantea que la degeneración cerebral podría afectar a la función ocular como una extensión del sistema nervioso central (SNC), es un órgano el cual para desarrollarse se deben expresar factores de trnascripción en el cerebro y con función en el desarrollo del SNC, como Pax-6, un regulador de la proliferación celular hacia células nerviosas, especificación y formación de estructuras oculares y regulador de diferenciación neuronal en regiones del cerebro (Javaid *et al.*, 2016). Este artículo plantea que la progresión de la EA podría determinarse mediante

un escaneo no invasivo de la retina y por una evaluación de esta en la etapa preclínica dadas las bases moleculares y de neurogénesis implicadas en la formación de la estructura ocular.

Estudios de imagenología señalan disminución de áreas de materia blanca, cercano a la corteza motora en hombres con paraparesia espástica asociada a la mutación A431E, en comparación con mujeres portadoras de la mutación que no presentaban paraparesia espástica. No se observaron diferencias en volúmenes de estructuras cerebrales con hallazgos de micro-hemorragias, asociando así las alteraciones motoras a la disminución de materia blanca en la corteza motora y no sólo del procesamiento de APP (Soosman *et al.*, 2016). Esta identificación con respecto a cambios en la materia blanca y en la corteza responsable del control motor, no es atribuible únicamente al procesamiento de APP.

Es posible realizar pruebas en CSF para el diagnóstico diferencial al evaluar la proporción de tau y otros biomarcadores, por ejemplo, para evaluar la progresión de la enfermedad; algunos artículos reportan la presencia de formaciones de placas amiloides relacionadas con una alta cantidad de oligómeros y bajos niveles de Aβ42 en portadores asintomáticos, concluyendo que es posible identificar cambios en la corteza cerebral mediante la formación de anillos neurofibrilares y acumulación de oligómeros incluso 20 años previos al desarrollo de la fase temprana de demencia (Portelius *et al.*, 2010; Pilotto, Padovani and Borroni, 2013). La disfunción sináptica está presente en tanto la acumulación del βA42 aumenta, llegando a una meseta en la fase 1 de la enfermedad, implicando que estos daños neurofibrilares están presentes décadas antes de recibir un diagnóstico derivado de la aparición de síntomas, y con ello identificar el estadio patogénico.

En los monitoreos clínicos se toman decisiones de acuerdo con la evaluación de biomarcadores indirectos, como el desarrollo *in vitro* de ensayos para la cuantificación de APP-C99, el residuo resultado de la escisión de la APP por la β-secretasa. Se describe el fundamento de este ensayo (Sun *et al.*, 2017), la proporción βA42/βA40 reportada en publicaciones como indicador de patogenicidad de la EA y edad de inicio de la EA, con antecedentes de haber demostrado esta relación patológica en pacientes y líneas celulares provenientes que expresan la mutación A431E.

De acuerdo con la mutación en específico, será el tipo de modificación realizada en la edición por la γ -secretase y el patrón de acumulación de oligómeros del Aβ, así como determinará

las manifestaciones de la EAF (Portelius 2010). De esta manera, la manera de diagnóstico de la enfermedad y detección de biomarcadores mediante estudios no invasivos, sugiriendo que se desarrolle una línea para un diagnóstico concluyente y caracterización de perfil de miRNAS con el tipo de Alzheimer, de acuerdo con su origen y progresión.

Como un método de diagnóstico propuesto, se realizan caracterizaciones del perfil de miRNAS y análisis de vías que conciernen al ciclo celular y al proceso de diferenciación neuronal, como es el caso de las células mesenquimales provenientes del surco nasal profundo en personas con historial familiar de EA para el análisis de vías que involucran el arresto del ciclo celular, entendiendo este como un proceso de paralización del ciclo celular para la proliferación de células precursoras neurales.

Un estudio en cuatro integrantes de una familia china portadores de la mutación G378E en PSEN1, obteniendo como resultado la sobreexpresión de 25 miRNAS en muestras de CSF, para posteriores trabajos para correlacionar estos resultados dada la presencia de la mutación, su relación con la EAF y el perfil de expresión de signos clínicos (Lv *et al.*, 2018).

El perfil de expresión miRNAS como blanco de estudio en la EAF representa una gran oportunidad de investigación sobre los signos clínicos y síntomas por desarrollarse. De acuerdo con Rojas-Cortéz, (2021), el factor de transcripción FOXO (Forkhead box O) regula la expresión génica al unirse a secuencias específicas de ADN, para control de la transcripción de genes en el ARNm que posteriormente se traducirá en proteínas, converge en diversos procesos biológicos en respuesta al estrés oxidativo y a la longevidad.

Existe un protocolo para la evaluación del efecto de la mutación A431E en PSEN1, respecto a la expresión de miRNAs y genes implicados en células precursoras neurales, obtenidas de epitelio olfatorio de portadores y afectados por la mutación en cuestión, para vislumbrar vías de señalización alteradas y comprender desde un punto de vista fisio-celular de la EAF, esto se aborda en siguientes apartados. Así, resulta importante destacar la finalidad de evaluar alteraciones en perfiles de expresión de miRNAs en mutaciones responsables de la EAF, con la progresión de esta enfermedad (Padilla-Cristerna, 2019).

5.3.2. Signos y manifestaciones clínicas específicas en pacientes con la mutación A431E

Es primordial en la exploración de antecedentes familiares de la EA, pues la variabilidad de síntomas descritos en diferentes estudios de portadores de la mutación A431E, también tipificada como c.1292C. De acuerdo con Dumois-Petersen et al., (2020).

La Guía para Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, establece recomendaciones, evidencias y puntos de buenas prácticas para el diagnóstico y tipificación del cuadro clínico de la EA, aplicables a las instituciones de salud en México, desglosando como se muestra en la Figura 12, se elaboraron con base en evidencias y recomendaciones emitidas por organismos internacionales y seguimiento ante la Secretaría de Salud y el Instituto Nacional de Salud Pública de México.

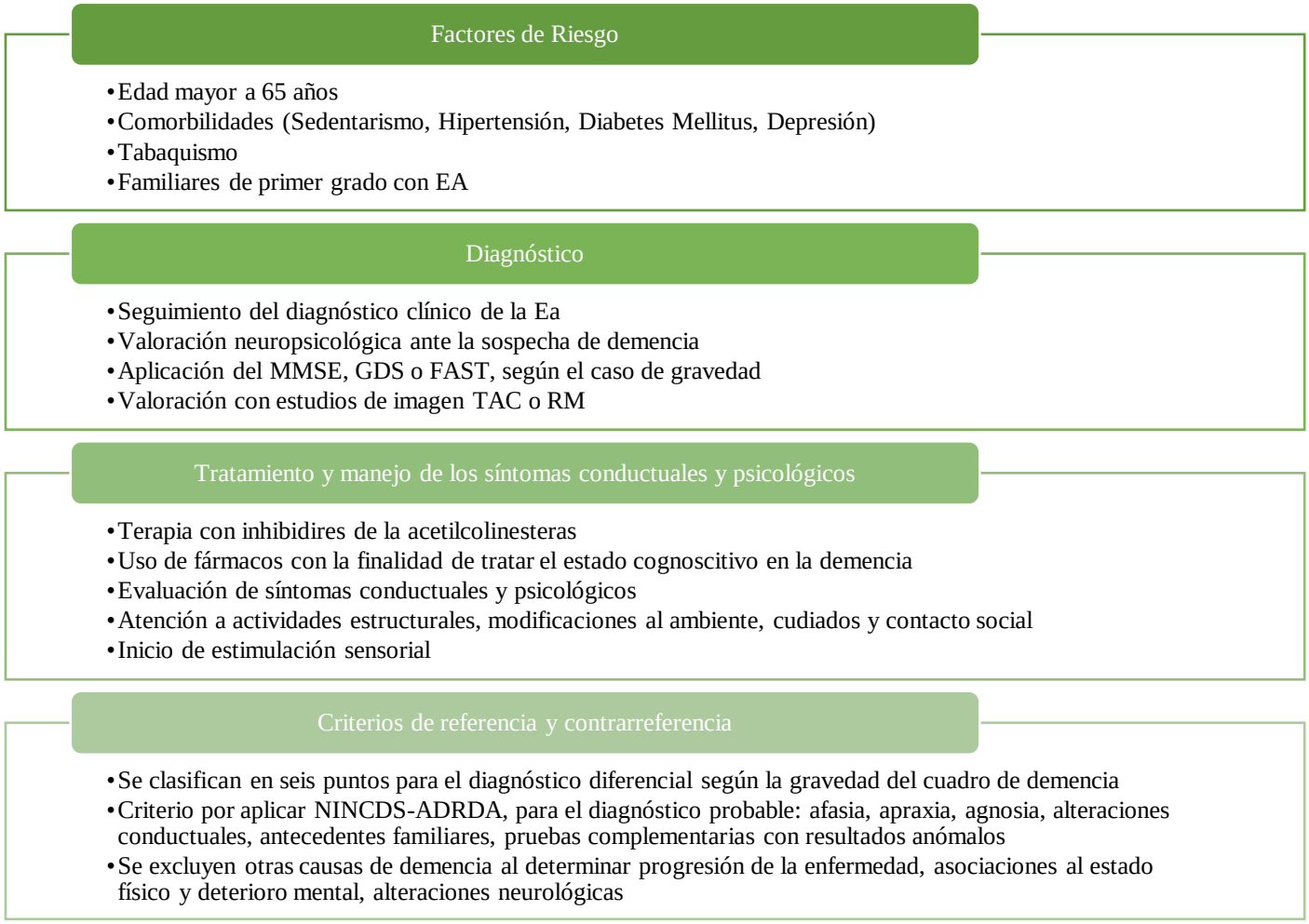


Figura 11. Contenido de la Guía para Diagnóstico y Tratamiento de la EA de la SSA

Las manifestaciones clínicas como evidencia o recomendación, para el diagnóstico de la EA sirvne como un soporte de evidencia para tipificar el tipo de demencia del paciente; estas guías tienen un alcance sobre las especialidades de Medicina Interna y Geriatría (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017).

Las principales recomendaciones para una intervención integral incluyen: la dieta, apego terapéutico al tratamiento con medicación prescrita, condiciones psicológicas pre-existentes, patologías concomitantes e incidencia de nuevos casos. Este último punto en la Guía es relevante, dado el efecto fundador de la mutación A431E, los casos diagnosticados y a los cuales se les da seguimiento a través de los grupos de investigación que trabajan con esta variante.

Los criterios para el soporte de la historia clínica describen el establecimiento de historia médica y familiar, incluidos antecedentes psiquiátricos y cambios en funciones cognitivos, así como el uso de medicamentos que pueden afectar la cognición, y entrevista al círculo cercano pues podrán datar de cambios en la conducta o pensamiento; el instrumento sugerido para el diagnóstico oportuno del deterioro cognitivo leve se menciona a la prueba MoCA (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017).

Por otra parte, las actividades que cambian y demuestran un menor grado de dominio de la toma de decisiones lleva a las personas en búsqueda de un diagnóstico certero, no en el primer encuentro con el especialista por concomitancias, como se describió en secciones anteriores, tales como episodios depresivos o como alteraciones cognitivas por eventos traumáticos, que pueden hacer parecer que son la raíz del cambio en la personalidad y comportamiento conocidos de una persona.

El instrumento sugerido, MoCA: *Montreal Cognitive Assesment*, es un instrumento desarrollado por la Sociedad Americana de Geriatría y adaptado por el Instituto Nacional de Geriatría para aplicarse en territorio nacional para la detección de trastorno cognitivo leve y el estadio temprano de demencia en adultos de entre 49 y 85 años, que evalúa diferentes dominios asociados al pensamiento racional y de la memoria a largo plazo, tales como atención, concentración, memoria episódica, lenguaje, orientación visual-espacial y cálculo (Instituto Nacional de Geriatría, 2018). Este instrumento califica las diferentes funciones

con un cumplimiento en una escapa de puntos con la descripción del razonamiento evocado para la resolución de los acertijos y declaraciones planteadas en la batería.

Entre las recomendaciones, el objetivo principal en el apartado de diagnóstico es establecer un grado de gravedad de la demencia coincidente con los síntomas, para su clasificación y abordaje, más allá de establecer un régimen terapéutico basado en fármacos, para ofrecer orientación al paciente y si círculo cercano, a fin de paliar el impacto de los síntomas, evitar el aislamiento e irritabilidad.

Otras escalas denominadas *escalas de severidad global* para el seguimiento de la EA, además de la identificación de aspectos en la entrevista con el paciente para clasificar la fase de progresión de la EA (ver Tabla 2), se mencionan:

- MMSE (*Mini-Mental State Evaluation*): es una escala graduada para el estado cogntivio de los pacientes, con el formato de una entrevista a respuestas abiertas en lo que concierne a la atención, concentración y cálculo, orientación en tiempo y espacio, memoria a corto plazo, construcciones de lenguaje y habilidades por evocar mediante la reproducción de dibujos.
- GDS (*Global Deterioration Scale*): muestra los cambios relacionados con la respuesta al tratamiento, en una escala de estadios del 1 al 7, a fin de describir el deterioro de funciones cognitivas, signos y síntomas, relacionado con necesidades intrínsecas al humano y la relación con el entorno de la persona.
- FAST (*Functional Assesment Staging*): siete ítems para la detección de etapas incapacitantes de la progresión de la demencia, desde la dificultad para realizar actividades cotidianas hasta un estado dependiente, con relación a la degeneración neurológica y funciones cognitivas de la memoria.
- CDR (*Clinical Dementia Rating*): escala de evaluación de gravedad de la demencia en seguimiento de caso mediante entrevistas con el paciente para obtener información de categorías conductuales y cognoscitivas, clasificada en cuestionable, leve, moderada y grave.

Tabla 2. Clasificación clínica de la Enfermedad de Alzheimer			
Etapa de avance	**Descripción**	**Etapa de avance**	**Descripción**
Preclínica	▪ Afectaciones visibles en estudios de imagenología hasta décadas antes de la aparición de signos o síntomas. ▪ Mapeo genómico para detección temprana al contar con la presencia de la enfermedad en antecedentes familiares	**Leve**	▪ Pérdida de memoria reciente ▪ Confusión sobre ubicación de lugares familiares ▪ Letargo en actividades diarias ▪ Dificultad para manejar dinero y pagar cuentas ▪ Juicio comprometido, conlleva a malas decisiones ▪ Pérdida de iniciativa y decisiones espontáneas ▪ Cambios de humor y personalidad ▪ Perfil ansioso
Moderada	▪ Deterioro mayor de la memoria ▪ Sensación de confusión latente ▪ Tiempo de atención reducido ▪ Disminución de la cantidad de palabras y fluidez del lenguaje ▪ Dificultades con la lectura, escritura o cálculo ▪ Dificultad para organizar pensamientos y pensamiento lógico ▪ Incapacidad para enfrentar situaciones nuevas o esperadas ▪ Agitación, llanto y caminata deambulatoria ▪ Alucinaciones, delirio, pensamiento paranoico ▪ Irritabilidad acentuada ▪ Pérdida del control y recato (agresividad espontánea, desvestirse en momentos inapropiados o lenguaje vulgar) ▪ Disfunción ejecutiva ▪ Deterioro visual-espacial	**Grave**	▪ Dependencia completa para el cuidado ▪ Pérdida de peso ▪ Convulsiones ▪ Dificultad para tragar ▪ Mutismo o comunicación monosilábica ▪ Aumento de somnolencia ▪ Incontinencia urinaria y fecal ▪ Postración en cama *La causa de muerte más común en pacientes con Alzheimer es la neumonía por aspiración.

Se enlistan las pruebas bioquímico-clínicas y estudios de imagenología sugeridos para el diagnóstico selectivo de la EA una vez sondeada la progresión de la demencia y clasificación clínica de la EA, se añade a la tabla estudios para determinar la variante de la cual el paciente es portador.

Tabla 3. Estudios de laboratorio y neuroimagen útiles en el diagnóstico de la EA		
Tipo de estudio	**Nombre del estudio**	**Aporte al diagnóstico de la EA**
Estudio de laboratorio	Biometría hemática completa	Evalúa la cantidad de eritrocitos y contenido de hemoglobina, con ello descartar otras condiciones como anemia o presencia de un cuadro de infección.
	Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	Evaluar la cantidad presente de esta hormona puede identificar problemas tiroideos, condición que presenta síntomas similares a la EA.
	Electrolitos, Calcio y Glucosa	Detectar desequilibro de electrolitos, calcio y glucosa puede generar un síntomas neurológicos y cognitivos como retardo en la sinapsis y el potencial excitatorio.
	Niveles de folatos	La carencia de folato (vitamina B9) puede provocar anemia megaloblástica, al generar glóbulos rojos anormalmente grandes en la cual el folato interviene en la formación de nuevas células sanguíneas. Los síntomas de este tipo de anemia son similares a la EOAD.
	Niveles de B12	La cobalamina se involucra en la formación de la vaina de mielina, recubrimiento de las fibras nerviosas, así en la síntesis de ácidos nucleicos y formación de glóbulos rojos. La deficiencia de esta vitamina genera problemas neurológicos, de tratarla puede disminuir el deterioro cognitivo.
	Pruebas serológicas para sífilis o VIH	Son enfermedades que afectan la función cerebral, se solicitan estos estudios para identificarlas o descartar concomitancias.
	Determinación T-tau, $A\beta_{42}$ y proteína tau	Son marcadores específicos de la EA, respaldando así el diagnóstico de este tipo de demencia.
Neuroimagen	Resonancia magnética nuclear (RMN)	Mediante la interacción de campos magnéticos, núcleos atómicos y ondas de radio, genera imágenes sobre estructura y composición del cerebro.
	PET	Permite visualizar la acumulación de placas del amiloide en el cerebro, el cual es un marcador de la EA.
	Electroencefalograma (EEG)	El registro de actividad eléctrica del cerebro sirve para la identificación de patrones anormales de esta actividad y su relación con la EA.
	Tomografía axial computarizada (TAC)	Visualización de atrofia cerebral mediante rayos X, detectando cambios estructurales y micro-hemorragias.
	RM	Esta técnica emplea campos magnéticos y ondas de radio para generar imágenes con detalle de la estructura cerebral, evalúa anormalidades estructurales.

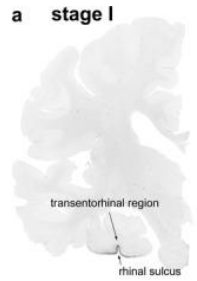
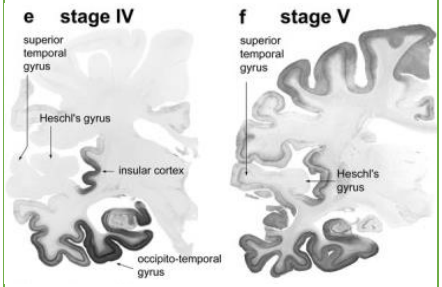
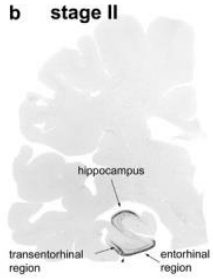
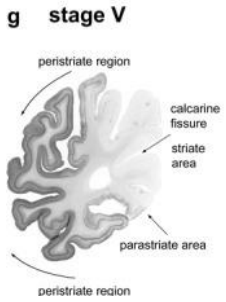
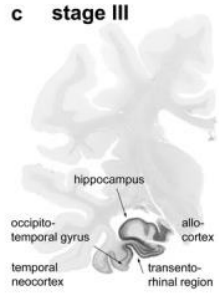
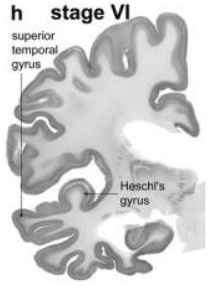
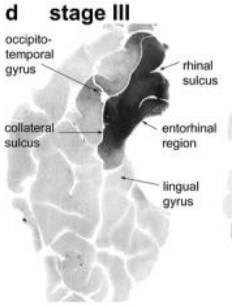
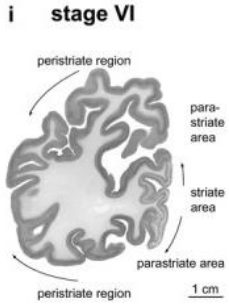
Información de (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017; Juebin Huang, 2023).

Existen asociaciones de la variante con episodios depresivos, sobre la fase temprana de la enfermedad y alucinaciones, episodios de catatonia, mutismo, movimientos espontáneos y movimiento aletargado, así como cambios en hábitos alimenticios. Las evaluaciones post-mortem, son un soporte a los descubrimientos sobre la EAF y que son diferentes que otros tipos de demencia, aún con limitantes como el tamaño de la muestra y enfermedades concomitantes.

Por otra parte, se describen características clínicas patogénicas evidentes en portadores de la mutación y en quienes se ha expresado la EA, como atrofia frontal severa, pérdida neuronal y gliosis moderada-grave, además de la presencia de ovillos neurofibrilares y acumulación del βA, como en portadores de otras variantes en PSEN1, PSEN2 y EAE. Se hipotetiza que la predisposición a una respuesta sensibilizada ante el daño generado por el proceso patológico (Alakkas *et al.*, 2020).

Entre otras características se menciona a la Enfermedad por Cuerpos de Lewy (ECL), formaciones redondas de α-sinucleína de plegamiento anormal, como un hallazgo en pacientes que portan variantes en PSEN1, sobre variaciones en PSEN2 y APP (Ringman *et al.*, 2016). Esta acumulación de proteínas anormales en células del cerebro, especialmente en neuronas, lleva a un daño en la función neuronal, en preciso se relaciona con la Enfermedad de Párkinson, por desencadenar síntomas cognitivos y motores variables, mientras que en la EA lo aborda desde la disfunción cognitiva como problemas de memoria, dificultad en la resolución de problemas, confusión, desorientación en tiempo y espacio, aunado a síntomas motores.

Las etapas de Braak (Tabla 4), es una clasificación propuesta para la describir la progresión de la EA en el cerebro, basado en la distribución creciente de placas de la APP, formación de ovillos neurofibrilares, agregados de Tau en las regiones del hipocampo y neocorteza, presencia de ECL con distribución en el SNC. Se divide en seis etapas, en las cuales ocurren alteraciones en la estructura neuronal, desarrollando sintomatología característica de cada etapa y con mayor severidad entre cada una. Inicialmente, esta caracterización de la progresión y daño del SNC, se empleaba únicamente para la Enfermedad de Párkinson, sin embargo, las similitudes en los hallazgos patológicos permiten hacer uso de este instrumento para evaluar la progresión de daño neuropático (Visanji *et al.*, 2013).

Tabla 4. Etapas de Braak, progresión de la EA en el cerebro			
Etapa de Braak	**Ilustración de estudios de imagenología**	**Etapa de Braak**	**Ilustración de estudios de imagenología**
Etapa 1 (a): ante un diagnóstico temprano, no se presenta sintomatología, presencia de algunas placas del AB en el área transentorrinal (también conocido como surco rinial) del cerebro.		***Etapa 4 (e, f):*** en el área neocortical, se propagan placas del AB y ovillos neurofibrilares, dañando a sectores del cuerno de Ammón y extensión al lóbulo temporal hasta el giro temporal medial, asociado a demencia leve.	
Etapa 2 (b): presencia de placas del AB en el hipocampo por lesiones de las placas del AB que hunden el área entorrinal.		***Etapa 5 (g):*** mayor propagación de placas del AB, con cambios patológicos pronunciados en el giro temporal superior y asociación sensorial motora de la corteza neocortical, asociado a demencia moderada.	
Etapa 3 (c): extensión a la región neurocortical, se asocia a un daño en el área del hipocampo.		***Etapa 6 (h):*** extensión en la neocorteza y generalizada en el tejido cerebral, se presenta asociación sensorial motora en el lóbulo occipital.	
Etapa 4 (d): las capas entorrinales pre-a y pri-a se ven afectados. Se observan cambios en el zurco colateral y en el giro occipito-temporal.		***Etapa 6 (i):*** estadío de demencia grave, con ejecución de movimientos musculares no controlados. Atrofia de la región peristriata y región estriata.	

Informes de casos señalan atrofias desproporcionadas a la edad, sujeción basada en imagen de contraste dependiente de nivel de oxígeno en la sangre (BOLD-contrast imaging) con una baja activación en el giro cingulado y señales de hiperactividad en la circunvolución fusiforme y circunvolución temporal medial (Braskie *et al.*, 2012).

El artículo comenta sobre como el factor hereditario en la EAF no predispone completamente al desarrollo de signos clínicos y que el diagnóstico podrá realizarse con resultados similares con respecto al antecedente familiar registrado, por otra parte, mostrando un patrón similar que comenzó a desarrollarse en la mediana de edad de diagnóstico de la EA, con actividad incrementada en el giro temporal medial, desde entonces señalado como el sitio de mayor afectación con la progresión de la enfermedad.

Estas estructuras aledañas al cuerpo calloso y de los lóbulos temporal y occipital implican funciones de reconocimiento y funciones cognitivas superiores relacionadas a la toma de decisiones, modulación de expresiones, regulación del comportamiento, descarga de emociones y la percepción al integrar los estímulos sensoriales interpretados (Fábreaga, 2017), esto podría explicar por qué los daños a estas estructuras como los ya descritos influyen en la degeneración funcional y desbalance en la regulación de la comunicación neuronal entre las diferentes áreas corticales y subcorticales.

Se atribuye a la degeneración motora que desemboca en paraparesia espástica a cambios en la masa blanca de la corteza cortical, como hiperintensidades que se observan mediante resonancia magnética, con un patrón localizado y con una progresión hacia la corteza motora, reflejado en atrofia cortical (Soosman *et al.*, 2016).

Las hiperintensidades observadas en imágenes cerebrales, generadas por resonancias magnéticas o tomografías computarizadas, estos cambios en la masa blanca del cerebro pueden relacionarse con anomalías y cambios en este tejido; es posible que sea de un origen vascular por daño a los vasos sanguíneos dado riesgo vascular y/o enfermedad vascular cerebral, otro posible origen es por la degeneración por patologías que generan cambios estructurales, como ECL, EA y otros tipos de demencia, esto por acumulación de placas de amiloide (Wardlaw, Valdés Hernández and Muñoz-Maniega, 2015; Merino, 2019). En consecuencia, es también un marcador de daño cerebral relacionado con un mayor deterioro cognitivo y la manifestación de síntomas.

En un reporte de caso, se describe el abordaje clínico de una mujer de 35 años que se reveló portadora de la mutación al realizar un diagnóstico diferencial ante episodios de catatonia, depresión y un declive del estado mental ante eventos traumáticos en la historia de vida; este caso coloca sobre discusión que los signos atribuibles a la catatonia también se incluyen entre los que corresponden a la EA de inicio temprano (*EOAD*), tales como mutismo, movimientos espontáneos y anorexia, cobró sentido la degeneración y cambios tan abruptos para una mujer joven y la desorientación temporal-espacial se agravara de tal manera en el trascurso de un año y desde un año que perdió autonomía en sus actividades diarias.

La cronicidad de sus síntomas se atribuyó a estrés post-traumático, en un inicio el control de habilidades de comunicación no se veía deteriorado, hasta un mes antes de acudir a consulta psiquiátrica y neurológica en la cual se pudo relacionar las alteraciones cerebrales con características de demencia y depresión, mientras que el control de movimientos voluntarios era totalmente consiente y desarrollado de forma normal (Alakkas *et al.*, 2020). Ante la falta de un historial familiar trazable de la EAF, este caso sirve como antecedente para un diagnóstico diferencial de este tipo de demencia, siendo coincidente con biomarcadores y signos clínicos de la EA, cambios en la corteza medial y atrofia.

Además del procesamiento de la APP, se ha estudiado el rol que implica la mutación A431E en PSEN1, con respecto algunos procesos celulares alterados se menciona la hiperactividad de la monoamino oxidasa-A (MAO-A) y asociaciones con depresión clínica (Pennington *et al.*, 2011). LA MAO-A es una enzima con un papel importante en la regulación de neurotransmisores como serotonina, dopamina y norepinefrina, este aumento de actividad en el hipocampo puede implicar la degradación de estos neurotransmisores, siendo menos la cantidad disponible en el cerebro, generando trastornos en el ánimo, como se teoriza la generación de episodios depresivos en pacientes con esta mutación

En búsqueda de otros problemas generados por la mutación, se vislumbra la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que generan estrés oxidativo al alterar la función mitocondrial y deriva en la producción de membranas del retículo endoplasmático asociadas a mitocondrias (MAMs) (Han *et al.*, 2021). La alteración de la función mitocondrial se debe a que las MAMs, que actúan como canales de comunicación y transferencia de lípidos y calcio entre organelos, generando estrés oxidativo y la activación de vías apoptóticas.

5.4. Mutación Jalisco: reportes epidemiológicos

La mutación A431E genera un cambio del aminoácido alanina por un ácido glutámico en la posición 431 de Presenilina 1 en el nucleótido 1540, identificado en 2001 por Rogaeva et al. en 2001), un grupo de estudio de sujetos con diagnóstico clínico de la EA con edad promedio de 58 ± 11 años, sin datos ni detalles clínicos de historial familiar de los portadores de la mutación, provenientes de diferentes países de Norteamérica.

Se describe la presencia de esta mutación en familias no relacionadas, como se mencionó anteriormente, se sugiere que pudo haberse originado en una población pequeña y aislada que al trasladarse a otro sitio funa una nueva población, en este caso, se hipotetiza que se originó en los Altos de Jalisco (Yescas *et al.*, 2006). En este reporte se habla sobre características distintivas de los portadores de la mutación en comparación de la EAE, con una data generacional en sus antecesores, se señala de la muestra estudiada con voluntarios que al momento se desconocían portadores o no portadores, con una alta prevalencia de casos asintomáticos y una edad promedio de inicio de 39 años.

En este mismo artículo, se enlistan algunos de los síntomas no homologados entre los portadores, es decir, no todos los portadores tienen las mismas manifestaciones, aún con el diagnóstico de EAF y demencia de leve a moderada, estos son: paraparesia espástica, mioclonía (contracciones musculares breves en forma de sacudida) y un historial de ataques epilépticos, que este último signo no se relaciona con la EAF propiamente.

En ese mismo año, se publicó otro artículo (Murrell *et al.*, 2006) el menciona la detección del historial familiar de 15 familias provenientes del estado de Jalisco quienes portan la mutación A431E, siendo esto evidencia concluyente que el desarrollo de la EAF no es de etiología unifactorial, y asociado a este tipo de origen al inicio temprano de la EA; en este artículo se reporta el carácter autosómico dominante de la mutación de origen mexicano.

La mutación Jalisco, relacionada con EAF es estudiada en 9 familias mexicanas y 15 familias del sur de California y Chicago, que están relacionadas a familias en Guadalajara, siendo evidencia del efecto fundador de la mutación y de la propagación de mutación de origen autosómico dominante desde Jalisco. En otro estudio de caso presentado por el mismo autor, señala la predisposición de mujeres portadoras de la mutación en etapa preclínica de la EAF

ante episodios depresivos, aunado a una acentuación de demencia leve de acuerdo con las examinaciones realizadas, realizando conjeturas sobre la aparición de la depresión como una consecuencia de la neuropatología implicada en la EA (Ringman, 2004; Ringman *et al.*, 2005).

En el año 2007, mediante un estudio de RM en variación con tensores de difusión, es estableció un criterio para describir anomalías en la materia blanca (identificado como WMH) en portadores de la mutación A431E durante la etapa preclínica de la EA, esto sirvió como base para en el 2008 soportar evidencia hallada en 10 muestras de tejido cerebral de portadores de mutaciones EAE, en el procesamiento de APP, degradación del Aβ y con otros marcadores para evaluar la adhesión celular y comunicación con el tejido nervioso (Maarouf *et al.*, 2008).

Se describe un aumento importante de casos entre los años 2006 y 2010 en los cuales la mutación se identificó y caracterizó, los rasgos se expresarán en estados heterocigotos como homocigotos, con un solo alelo se podrá expresar el fenotipo de la EAF por la variante A431E en PSEN1 (Parker *et al.*, 2019). La incidencia de esta mutación es abierta pues el número de portadores crecerá al ser una mutación autosómica dominante, al ubicarse en un cromosoma no sexual, cada persona hereda un alelo de cada progenitor y con uno sólo que posea la mutación puede transmitirla a su descendencia, aumentando así el número de portadores de gran manera.

Se identificaron en 46 índices de análisis genealógicos a 301 individuos portadores de la mutación, con 195 decesos al momento de la realización del estudio transversal, se identificó que existe un riesgo mayor al 50 % en 560 descendientes, de los cuales más de la mitad se encuentran en riesgo, la mutación A431E es la que tiene a mayor número de portadores en Latinoamérica. Se definió el rango de edad de inicio de síntomas en una muestra de 39 pacientes con 42.5 ± 3.9, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres; las manifestaciones más comunes y con cierto grado de homogeneidad en estos pacientes fueron paraparesia espástica, problemas de lenguaje y trastornos neuropsquiátricos (Dumois-Petersen *et al.*, 2020). Es evidente que el riesgo de transmisión, prevalencia y manifestaciones clínicas a la mutación A431E en PSEN1 serán exploradas y dilucidadas mientras se sigan

realizando esfuerzos al respecto al atender este problema de salud pública en México y Latinoamérica.

Hoy en día, el grupo del Dr. Figuera ha aportado significativamente a la identificación de nuevos casos, cerca de 147 personas en riesgo de desarrollar la enfermedad o de ser portadores sin conocimiento de ello, con 233 descendientes que potencialmente podrían portar la mutación Jalisco, y a 304 familiares menores de 48 años considerados como un grupo en riesgo. El 75% de casos diagnosticados por este grupo son portadores de la mutación A431E, con evolución de la enfermedad de 7.5 años y una edad estimada de muerte de 48.9 años (Dumois-Petersen S. *et al.*, 2018).

5.5. Aspectos moleculares de la Mutación Jalisco

5.5.1. Epigenética: expresión de miRNAs

El RNA se clasifica en fragmentos que codifican proteínas (mRNAs, RNA mensajeros) y en fragmentos no codificantes, que como el nombre indica estos no codifican para proteínas, pero son importantes en la regulación del proceso de transcripción o posterior a este. De forma general, los RNAs no codificantes se dividen de acuerdo con su longitud, pequeños no codificantes de menos de 200 nucleótidos y los largos no codificantes superior a este tamaño, de acuerdo con su longitud se clasifican en cortos no codificantes a los RNA ribosomales (rRNA), a los RNA de transcripción (tRNAs), pequeños nucleares (snRNAs, *small nucleus RNAs*), pequeños nucleolares (snoRNAs, *small nucleuolars RNAs*) y a los miRNAs (Figura 13).

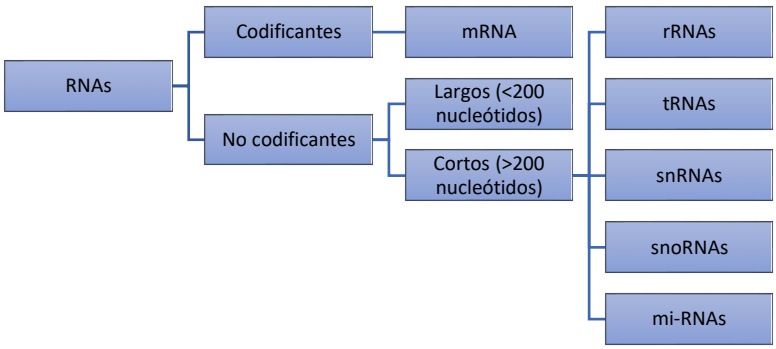


Figura 12. Clasificación general de RNAs codificantes y no codificantes

Los miRNAs corresponden al grupo de proteínas no codificantes de la familia de RNAs, anteriormente se especulaba que no tenían una función codificante y por ello no eran relevantes en el proceso de transcripción, sin embargo, se ha investigado respecto a la función que tienen en la expresión génica, dilucidando que fungen como reguladores post-transcripción de genes. Poseen una longitud de entre 20 a 24 nucleótidos (Lusardi *et al.*, 2016).

EL origen de ambos grupos de proteínas, los miRNAs y los mRNAs, es el mismo precursor de RNA mensajero, el cual se transcribe a partir del DNA en el núcleo celular. Este precursor contiene secuencias codificantes (exones) y secuencias no codificantes (intrones), el procesamiento de este precursor sigue un proceso de empalme conocido como *splicing* (Figura XX), en el cual los exones se unen para formar el mRNA maduro para contener a la información codificante para la síntesis de proteínas, mientras que los miRNAs se generar a partir de regiones específicas del precursor que no codifican proteínas, de los intrones y exones no traducidos los cuales son procesados por enzimas para formar los miRNAs maduros.

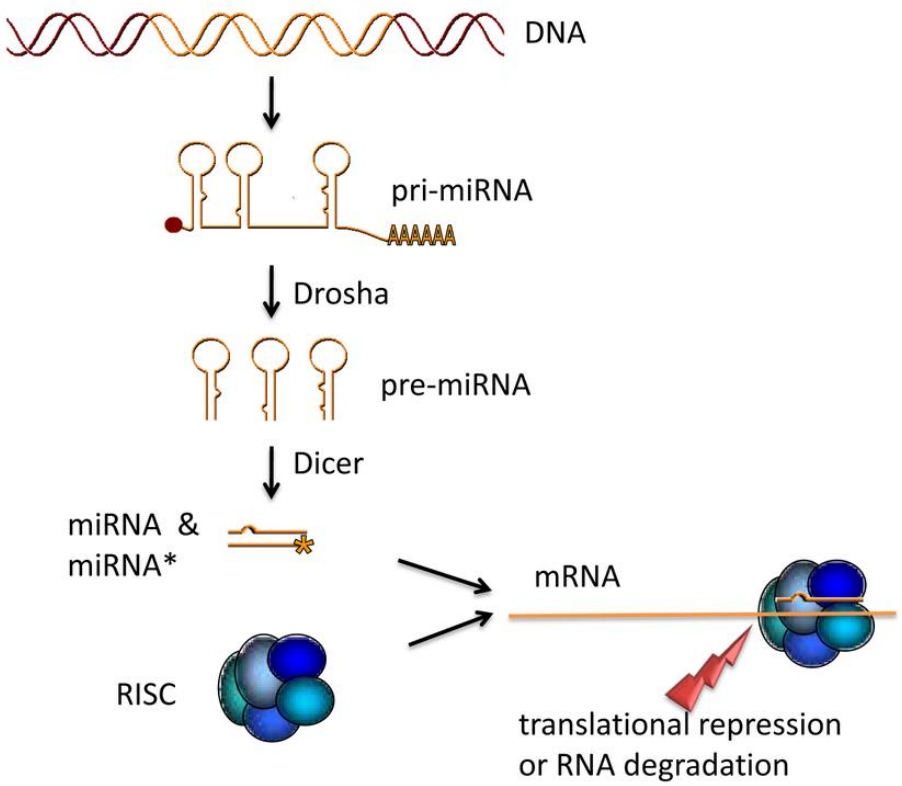


Figura 13. Origen de los miRNAs y mRNAs

Este proceso de empalme de los transcritos es catalizado por el spliceosoma, un megacomplejo con proteínas y snRNAs, el snRNAU1 forma una unión de alta afinidad con el sitio 5', el cual suprime la actividad de splicing, de esta forma es un pre-miRNA el que regula la reacción de splicing, permitiendo corrección de defectos en el empalme alternativo de los exones (Farberov *et al.*, 2023).

Los mRNAs (Figura XX) actúan como portadores de información genética desde el núcleo celular hacia los ribosomas, organelo en el cual son traducidos en proteínas como parte del proceso de transcripción y codificando la secuencia específica de aminoácidos que conforman una proteína. Por otra parte, los miRNAs (Figura XX) regulan la expresión de genes al unirse a mRNAs específicas, reprimiento así la traducción de tal mRNA en proteínas o en su degradación ante una menor producción de la proteína correspondiente, así explica el efecto significativo en la cantidad de proteína producida a partir del mRNA correspondiente (Lin *et al.*, 2020).

Existen investigaciones (Vimalraj and Selvamurugan, 2012) que proponen este sistema para promover la diferenciación de células madre mesenquimales hacia otro tipo de células en este caso en la diferenciación a osteoblastos.

- El reconocimiento específico se da mediante el reconocimiento el mRNA-miRNA es por la interacción con la región inicial del miRNA, un sitio de 2 a 8 nucleótidos en el extremo 5’ de esta secuencia no codificante diana.
- Los sitios de reconocimiento son la región inicial, la región central y la región terminal, las 3’URTs (regiones 3’ no traducidas).
- Los miRNas son reguladores negativos que se unen específicamente a las 3’UTRs de los mRNA, este proceso es mediado por la RNA polimerasa I/II (poll I/II).
- Los miRNAs al unirse a secuencias específicas en las UTR de los mRNAs, forman complejos que inhiben la traducción del mRNA en proteínas e induce la degradación, modulando así la actividad de expresión génica en aras de homeostasis celular y del organismo.
- La degradación ocurre al escindir los enlaces fosfodiéster o al inhibir la expresión génica

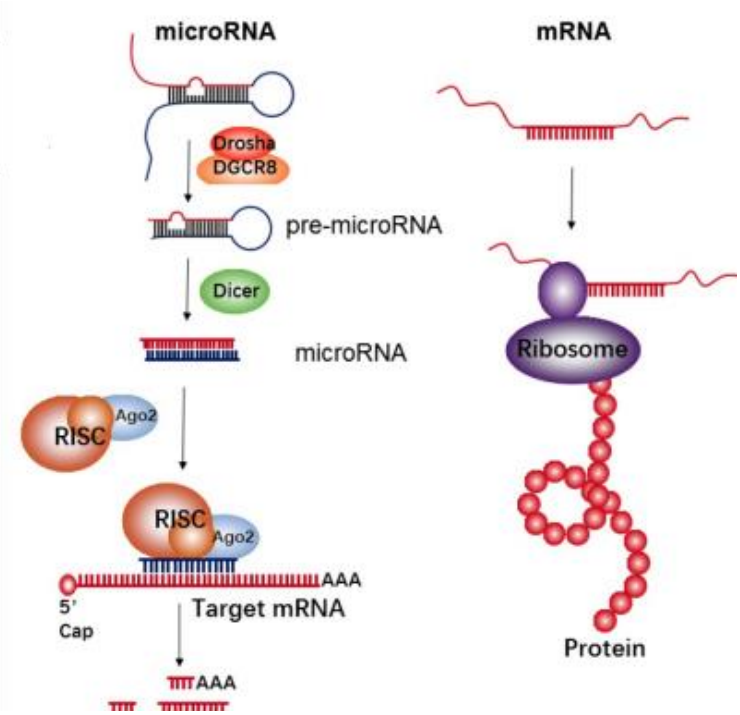


Figura 14. Mecanismos biológicos de los miRNAs y mRNAs al regular la expresión de una proteína diana o regulación dada una proteína

5.5.1.1. miRNAs: biogénesis y reconocimiento génico

El proceso de biogénesis de los miRNAs (Figura 16) consiste en la generación en el núcleo celular, en la transcripción mediada por las poll I/poll II, generando la pri-miRNA, con estructura de un tallo y un bucle, para ser procesada por la enzima Drosha y por el complejo DGCR8 (del inglés, *DiGeorge synbdrome Critical Region gene 8*) para generar la molécula precursora pre-miRNA, también con forma de tallo y un bucle. Este precursor es transportado al citoplasma por la exportina-5 con el cofactor RanGTP. Una vez en el citoplasma, se procesa por el Complejo de silenciamiento inducido por RNa RISC (también se puede encontrar el término como Complejo RISC o RLC del inglés *RISC Loading Complex*), el cual se conforma por la enzima Dicer, que es un tipo de RNAsa III, por Ago (proteína Argonauta) y por TRPB (*Trnans-Activation Responsive TAR RNA-binding protein*); Ago guía el miRNA al sitio diana en el mRNA para unirse a este, mientras que Dicer elimina el bucle de pre-miRNA y deja una cadena doble de RNA de 22 nucleótidos de longitud, aproximadamente. La unión con el

mRNA ocurre en las 3'URTs, en esa unión se degrada el mRNA o inhibiendo la traducción (Vimalraj and Selvamurugan, 2012).

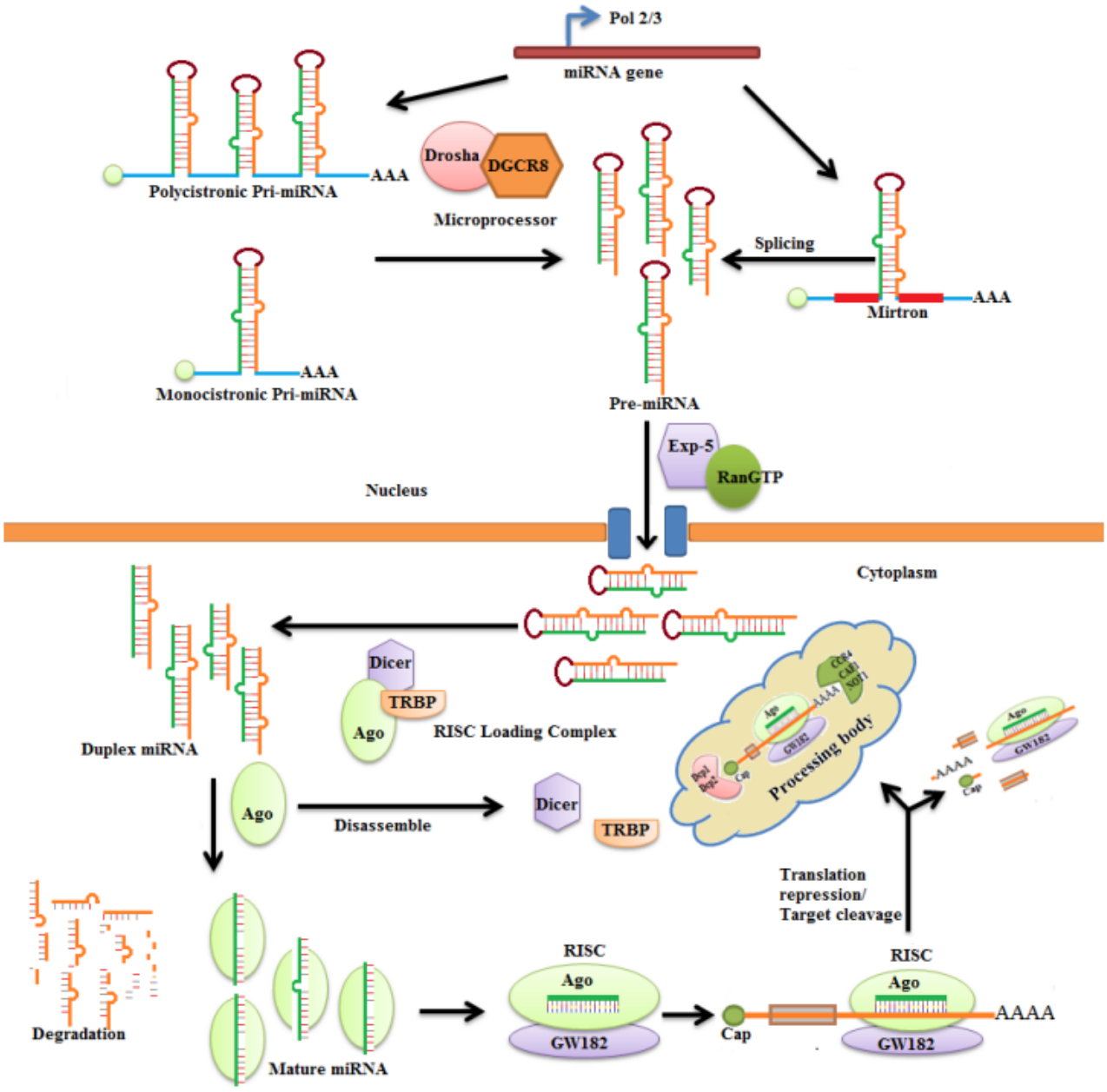


Figura 15. Biogénesis de los miRNAs

La estabilización y arreglo del RNA en la asociación con proteínas genera complejos para la traducción de mRNA, esto les dota de una función relevante en el proceso de transcripción, para hacer proteínas funcionales según la información codificada en el gen (Altuvia, 2005) . Por ejemplo, de acuerdo con señalización intracelular o extracelular, la célula puede ajustar el nivel de expresión proteica, obedeciendo también a situaciones patológicas o anormales, como la codificación alterada de la proteína que codifica PSEN1.

Los miRNAs al ubicarse en diferentes regiones intergénicas, intrónicas y exónicas involucran diferentes procesos de transcritos y promotores, asociados a patrones de agrupamiento al interior de los cromosomas o como uno solo, esto de acuerdo con el sitio de unión con los 3'URT, esta ubicación no resulta ser un factor determinante en la alteración de la producción de proteínas, pues el apareamiento al RNA diana es un proceso complejo en sí, llevando a la destrucción del mRNA por el miRNA asociado a la proteína AGO (Baek *et al.*, 2008; Guo *et al.*, 2010). El principal mecanismo mediado por miRNAs para disminuir la expresión de proteínas es la degradación y desestabilización del mRNA, por influir en el arreglo proteico y que, al interaccionar más, genera ajustes muy finos que influyen en la producción de proteínas.

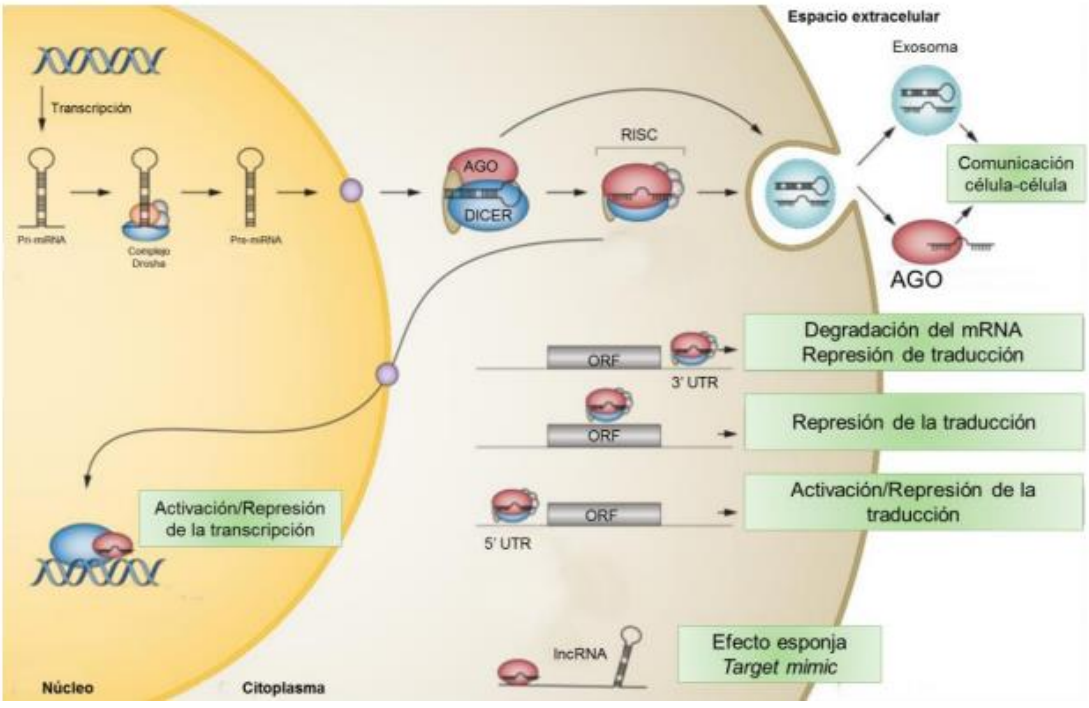


Figura 16. Mecanismos de regulación de los miRNAs

En la figura 17 se esquematizan los mecanismos por los cuales los miRNAs median la expresión proteica. La región codificante de los miRNAs posee una estructura que se puede unir en las secuencias promotoras y terminadoras de las unidades de transcripción, esta región de 4kb de longitud delimita el sitio de inicio de transcripción y una unión con la cola de polyA, o al activar este proceso al migrar al núcleo y reconocer sitios de la región promotora, activando o reprimiendo la traducción (Arroyo *et al.*, 2011). Otro camino por el cual se puede inducir este silenciamiento es por la encapsulación con complejos de ribonucleótidos, como AGO en el complejo RISC, la cual será responsable de procesar los miRNAs al complejo para emparejarse con los mRNA, de ser así se realiza un marcaje para descartarle y en caso de ser imperfecto, logrará bloquear la unión a la unidad ribosomal que lo traduzca, para así degradarse, aunque no completamente (Olena and Patton, 2010).

La actividad mediada por circRNAs es la unión a transcritos del locus Sry (también conocida como región determinante sexual Y) con múltiples sitios de unión para un solo miRNA, en parte por la ausencia de intrones y en su lugar posee enlaces covalentes que une a sus extremos 3' y 5', esto promueve que interactúen con proteínas de traducción, influyendo mediante una unión competitiva endógena, al estar menos disponibles los miRNAs específicos (Luengo *et al.*, 2013). De forma similar, al interactuar con otros tipos de RNA como los lncRNA (*long non-codifying RNA*), hace más difícil la regulación génica e influencia entre un tipo y otro, impidiendo directamente la acción sobre el RNA diana (Ver Figura 17).

La función de los miRNAs es de gran interés por su intervención en procesos de expresión proteica, con aplicaciones terapéuticas ante condiciones patológicas, de degeneración celular, inmunitarios y procesos implicados con la expresión o silenciamiento de genes, por ello la síntesis y modificación de RNAs por estos mediadores dejará consigo el entendimiento sobre la regulación génica y mecanismos implicados (Schwarzenbach *et al.*, 2014).

5.5.1.1. miRNAs como biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer

Los miRNAs son abundantes en diferentes sitios del sistema nervioso, con roles importantes en el desarrollo neuronal, neuroplasticiddad y funciones reguladoras per se, por la ubicuidad de los miRNAs, se ha especulado sobre explorarlos como biomarcadores de la EA, esto en diferentes muestras biológicas como sangre, plasma, LCF y cerebro (Kosik, 2006; Padilla-Cristerna, 2019). La expresión génica se relaciona con procesos celulares y fisiológicos, asociado a enfermedades por el papel genético en procesos patológicos y procesos biológicos en sí, como la diferenciación de las células, respuesta inmune y vías relacionadas.

Un estudio (Lv *et al.*, 2018) realizado en una familia china caracterizó la sobreexpresión de miRNAs y expresión a la baja de otros que resultan de alteraciones del factor de transcripción FOXO, en PSEN1, se trata de la mutación G378E. Los resultados de expresión de los miRNAS se sintetizan en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de expresión de miRNAs en una familia con la mutación G378E en PSEN1

miRNAs	Portadores de G378E afectados	Portadores de G378E no afectados
miR-30a-5p	+++	
miR-4758-3p	+++	
let-7a-3p	+++	
miR-345-5p		+++
miR-4795-3p		- - -

(+++): sobreexpresión, con respecto a controles negativos de la mutación (no portadores)
(- - -): expresión a la baja, con respecto a controles negativos de la mutación (no portadores)

La técnica empleada en este estudio se llama microarrays (Figura 12), mediante la cual se analiza la expresión génica de varios genes de forma simultánea, cuantificando el contenido en una muestra de RNA hibridadas, entiéndase como el apareamiento de las bases complementarias entre la muestra y de las sondas del material genético con una superficie sólida con un gen en particular (chip) para formar una doble hebra, mediante n marcador de intensidad de fluorescencia se determinará la cantidad de RNA unido a la sonda y un análisis

de datos para también analizar la expresión de los genes en la muestra con respecto a un testigo.

De acuerdo con la finalidad del ensayo, se puede marcar ambas hebras o solo una, empleando biotina para el marcaje o cromóforos acoplados a cisteína, este último sistema es más empleado en constructos de DNA por la unión a residuos de timina incorporados en enlace azúcar-fosfato de la cadena de DNA, sin embargo, esta unión no es exclusiva para realizarse con residuos de uracilo, esto es más la fotoestabilidad que genera el impedimento de la estructura que se genera durante la hibridación (Noor, 2010; Lee, von Hippel and Marcus, 2014).

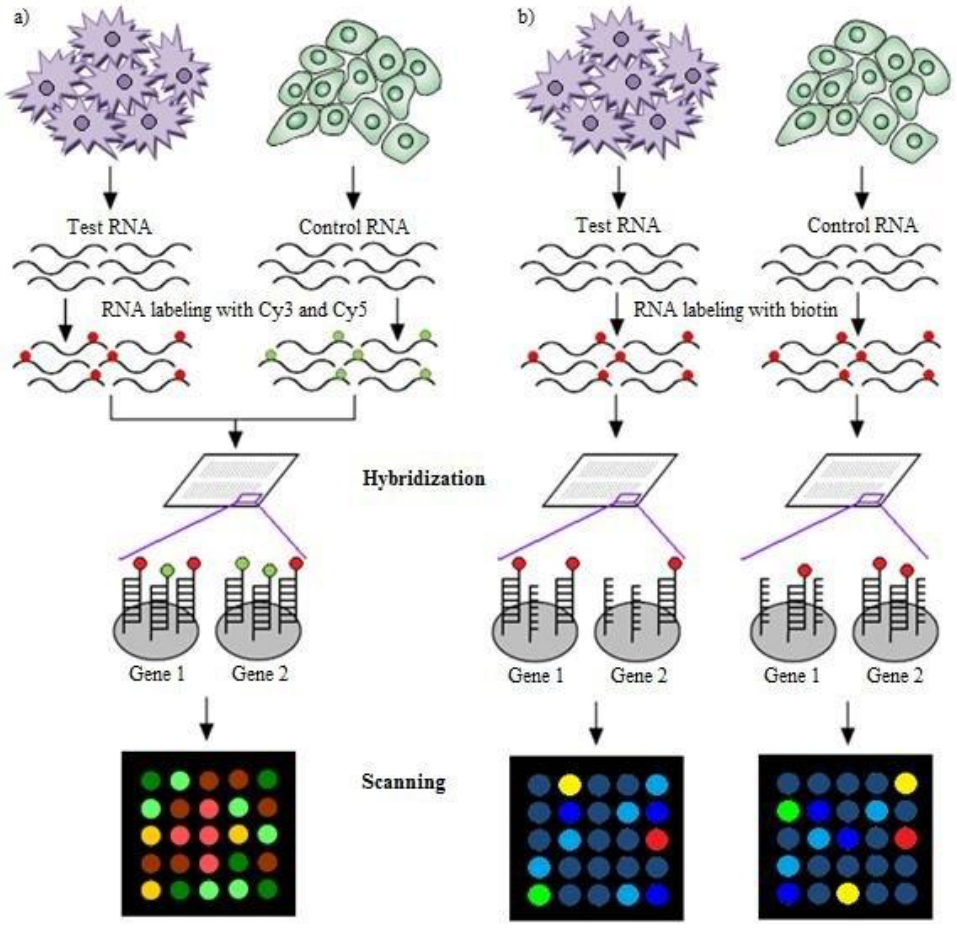


Figura 17. Diagrama general de hibridación de RNA

La sobreexpresión de los miRNAs miR-30a-5p, alteran la transcripción de la cascada del βA, se estudia como un posible marcador terapéutico de la progresión de la EAF, los niveles aumentados de expresión de este miRNA en plasma sanguíneo de ratas se relacionan con inducción de daño neuronal y señalización hacia la ruta apoptótica por la actividad sostenida y que al disminuirlo se registró una mejoría de la función cognitiva (Sun *et al.*, 2022). Al evaluar previamente en plasma sanguíneo de pacientes de la EA y en muestras de córtex e hipocampo de ratones con la EA. Para comprender un poco más sobre la producción del βA_{42}, se hipotetiza la inhibición de ADAM10 y SIRT1 por este grupo de miRNAs, que responden a procesos de señalización de porciones proteica extracelulares y a estrés celular, vías que al alterarse promueven la acumulación del βA, así como modular la actividad de FOXO, un factor de transcripción que regula la señalización celular ante estrés oxidativo y regulación de la muerte celular programada.

En estudios anteriores se ha indagado sobre el análisis de miRNAs en muestras de cerebro post-morten de personas con EA, revelando una relación entre la expresión de miR-137, -181c y -29a/b en la progresión de la EA al interferir con el metabolismo de lípidos como las ceramidas, las cuales al acumularse inducen procesos neurodegenerativos y de señalización celular (Geekiyanage and Chan, 2011). Este fue un antecedente para explorar el potencial de los miRNAs como marcadores diagnósticos en probables portadores de la EAF, en otros tejidos o muestras biológicas.

La asociación de los miR-137, -181c y -29a/b ha sido de interés como marcadores con expresión diferente en ensayos realizados en ratones hembra y macho sometidos a una dieta alta en grasas; el metabolismo de lípidos entre sexos es diferente así como la constitución de masa grasa en la composición corporal, esto no es del todo extrapolable en seres humanos por ser diferentes modelos, cumple en ser una base para la interpretación de resultados, encontrando así a miR-22 como un marcador estable entre individuos con EA de aquellos que no la poseen. Se atribuye a la actividad a la baja de las proteínas MeCP2, Sox2 y Akt1 en el metabolismo de lípidos, no excluyendo a la existencia de comorbilidades y variaciones genéticas en la actividad de estas proteínas (Geekiyanage *et al.*, 2012).

En un análisis (Lau *et al.*, 2013) en diferentes tipos de miRNAs se obtuvieron resultados con respecto a los cambios celulares conforme a la progresión de la EA, como se desglosa en la tabla 6.

Tabla 6. miRNAs analizados en la progresión de la EA

Tipo de miRNAs analizados	miRNAs analizados	Principales hallazgos
Neuronas	miR-124-3p, miR-127-3p, miR-128, miR-129-2-3p, miR-129-5p, miR-136-5p, miR-376a-3p y miR-495-3p	Disminución en etapas tardías.
Microglía	miR-142-3p, miR-142-5p, miR-146a-5p, miR-150-5p y miR-223-3p	Aumento en etapas tardías de la enfermedad, asociado con la disminución de neuronas y pérdida de las interconexiones neuronales.
Oligodendrocitos	miR-219-2-3p/miR-219-5p	Aumento en algunas etapas de la enfermedad**
Astrocitos	miR-31-5p y miR-143-3p	Sin diferencias significativas en etapas tardías de la EA.

En etapas tempranas de la enfermedad y hasta un avance en demencia moderada, se asocian cambios en la composición celular con el proceso patológico implicado en la EA, considerando al miRNA-132-3p al proceso de neurodegeneración, esto por una relación más pronunciada de disminución en etapa tardía de la EA.

Otros tejidos biológicos de interés para el diagnóstico de la EA y que sirven para la detección de la mutación responsable se encuentran el análisis de proteínas expresadas en LCF y estudios de imagenología de PET, relevante pues son muestras que se pueden analizar en donantes vivos. Un estudio realizado sobre el perfil de miRNAs en CSF** líquido cerebroespinal, determinó un grupo de 36 miRNAs discriminatorios en individuos que viven

con la EA y en individuos sin ella, probando así la sensibilidad y especificidad de estos biomarcadores para la detección pronta de la enfermedad, para ello se adicionó al genotipo ApoE para relacionar la especificada de la detección y clasificarlo con mayor precisión (Lusardi *et al.*, 2016). Determinar la influencia de la expresión de los miRNAs en este punto resulta relevante para analizar los cambios a nivel celular en el proceso de neurodegeneración, y que no son únicamente por el nivel de expresión proteica, sino una asociación patológica.

La expresión en aumento o disminución no es un único factor de respuesta, sino que debe ser analizado como se involucra en la expresión de genes y a qué clase de respuestas genera algún tipo de interacción; podría tratarse de genes blanco a la unión de genes proinflamatorios que median esta respuesta ante condiciones inflamatorias crónicas (van Scheppingen *et al.*, 2018). Por otra parte, el miR-146a-5p es estudiado en la respuesta inflamatoria y genes asociados a procesos inmunológicos como enfermedades autoinmunes y eventos inflamatorios, como puede ocurrir en trastornos neurológicos

Como puede desencadenarse por cambios morfológicos y físicos por la acumulación del βA en la EA, la información específica para miRNAs como el miR-1178 como un marcador de progresión de la EA también puede tener un comportamiento de menor expresión a partir de los 30 años, infiriendo que esto podría deberse a regulación de la actividad celular y estímulos inflamatorios con relación a grupos etarios (Alexandrov, Dua and Lukiw, 2014).

Ante procesos neurodegenerativos se expresa más en etapas avanzadas, asociado a lesiones en la microglía y acumulación anómala de proteínas, daño neuronal, desencadenando una respuesta inflamatoria que afecta la homeostasis neuronal y de forma crónica conduce a estrés celular, con ello, al deterioro neuronal.

La principal actividad mediadora del miR-146a radica en la actividad proinflamatoria, modulación de la respuesta inmune y activación de la microglía, en funciones específicas en desordenes neurodegenerativos concierne en mediación de la proinflamación en la EA, degeneración macular relacionada a la edad y enfermedades por priones.

Se reporta en *Atlas of* oncology como un miRNA con más investigación generada para el 2014, por su relevancia neurobiológica (Li *et al.*, 2011). Los sitios de expresión más amplios

son tejidos primarios del SNC, astroglía y microglía, con un isotipo que dota de especificidad en la respuesta inmune innata en el SNC o para inducir procesos inflamatorios mediados por citoquinas ante estresores fisiológicos, como inflamación o alteraciones en la corteza que generan lesiones.

El papel de este material no codificante implica regulación de diferentes funciones reguladoras en varias etapas del desarrollo, como ocurre en el envejecimiento, ante procesos que se encuentran ampliamente relacionados a la maduración celular y respuesta al estrés.

Se ha evaluado el papel de enzimas reguladoras en la transcripción de miRNAs en células T (Kroesen *et al.*, 2015) sobre la supervivencia de este tipo de células ante el silenciamiento condicional de DICER, así a familias de miRNAs involucrados en la maduración de células T y a la diferenciación de células DN3 a DN4 y ante la disminución de los marcadores CD4 y CD8; estos tipos de células T se desarrollan en etapas consecutivas de acuerdo con la expresión de marcadores de superficie en células T helper y citotóxicas, respectivamente, como respuesta a la presencia de un patógeno.

Como se ha expuesto, los miRNAs son reguladores fundamentales de la maquinaria celular en la proliferación y transcripción génica, esto como antesala a evaluar el rol que tienen en funciones cognitivas y expresión de patologías, en preciso, respecto a la EA la diferenciación neuronal y la capacidad de regeneración de estas células son de interés para abordar el entendimiento de la neurodegeneración que caracteriza a la EA, generar información y con ello adoptar técnicas para el desarrollo de innovadores y tratamientos dirigidos a estos blancos.

5.5.1.2. Reguladores de la expresión génica de la EAF

Se ha explorado la función de alrededor de 50 miRNAs como biomarcadores en diferentes muestras biológicas para el monitoreo y diagnóstico de la EA, ante el postulado del mecanismo conocido de regulación post-transcripcional y de expresión génica, siendo así transcritos diferenciales entre individuos en condiciones patológicas y sanas, con ello vincular con hallazgos neuropatológicos propios de la EA, como acumulación de placas del Aβ, en enzimas y péptidos desregulados como inhibidores de BACE1 e inhibidores de γ-secretasa (Miya Shaik *et al.*, 2018).

Se propone que las diferentes vías, procesos celulares y sistémicos alterados directamente por la desregulación de estas fracciones no codificantes del ARN en la corteza cerebral, están relacionadas a procesos de gatillamiento sináptico y caracteres en la EA, como la hiperfosforilación de la proteína Tau (que al fosforilarse en exceso se acumula en agregados, resultando en pérdida de la funcionalidad y estructura de las neuronas), a procesos inflamatorios y lesiones estructurales en el hipocampo y a procesos de la memoria (Gugliandolo *et al.*, 2020).

Varios estudios se han desarrollado respecto al análisis de los niveles de expresión de los miRNAs y los genes afectados con el objetivo de establecer conexiones con la fisiopatología de la EA en sus formas esporádica y familiar. No obstante, debido a la variabilidad en la expresión de genes en cada variante, las diferencias entre individuos y las peculiaridades genéticas y factores ambientales, no es posible identificar un conjunto único de microARNs como responsables, ya que estos factores contribuyen a la complejidad del panorama genético asociado con la enfermedad (ver Anexo I). Sobre la mutación Jalisco, el estudio de miRNAs y su expresión génica permite evaluar el efecto de esta mutación en PSEN1 hacia células precursoras neurales, en portadores e individuos afectados, comprender con mayor profundidad los genes alterados por la mutación y vías de señalización implicadas que generan los cambios fisiopatológicos de la EAF y manifestaciones clínicas de la mutación.

Se ha identificado a los transcritos diferenciales entre los miR-130b, miR3142, miR147b y miR-146a y sub-expresados miR-32, miR-4521 y miR-1178, esto con respecto a los grupos control. Así, este término acuñado a miRNAs que se expresan de diferente manera, no

atribuible al proceso de envejecimiento, sino a cambios en procesos biológicos alterados en la EA (Padilla-Cristerna, 2019).

Se ha investigado sobre biomarcadores potenciales sobre el epitelio pigmentario retinal ante citoquinas proinflamatorias en la respuesta inflamatoria en la degeneración macular, un cambio fisiopatológico presente en pacientes con la EA y la pérdida progresiva de la vista; se empleó a los miR-146a-5p y miR-146b-5p en la expresión de miRNAS en los transcritos de citoquinas proinflamatorias relacionadas con sitios de inflamación, señalización entre monocitos, células T, CD4+, CD8+ y mediadores de la actividad de las células inmunitarias (CCL2, CCL5, CXCL9, CXCL10 e IL-6), así como citoquinas específicas (IL-1β, e IFN-γ) y la actividad promotora de genes que codifican a estos miRNAs para probar la regulación negativa (inhibición o mecanismos a la baja) de la vía de señalización para la expresión de los dos tipos de citoquinas (Kutty *et al.*, 2013).

Así, el proceso inflamatorio es regulado por los mismos genes de expresión en todos los sitios de inflamación, no siendo excluyentes entre el monitoreo en el hipocampo y en la corteza medial de este.

Por otra parte, la regulación al alza del miRNA-146a se ha relacionado con procesos de neurodegeneración del SNC, así como en procesos patológicos, dilucidándose como un marcador específico de la EA, implicado en la regulación a la baja de la transcripción del sistema del complemento, sistema inmune innato, la β-APP y el mediador de inflamación IRAK-1, en consecuencia, se estimulan las vías inmunológicas e inflamatorias que propician el aumento del $A\beta_{42}$, en función. El cultivo celular se obtuvo del hipocampo y neocorteza cerebral en condiciones de estrés oxidante, estimuladas con IL-1β, $A\beta_{42}$ y peróxido de hidrógeno. Adicional a la evaluación de la expresión del miR-146aa, se realizó un ensayo de Cambio en la Corrida Electroforética (*EMSA*, *Electrophoretic mobility shift assay*) para analizar al factor de transcripción NF-Kβ en la neocorteza e hipocampo de pacientes con EA, hallando mayor señalización de este factor en este sitio, en comparación con el grupo control, atribuido a las condiciones de estrés *in vivo* de la EA, destacando que la liberación de IL-1B como evento inflamatorio es una manifestación temprana de la EA (Alexandrov, Dua and Lukiw, 2014).

El artículo aborda también una propuesta al modo de acción por el cual los miRNAs-146a no reconocen a las secuencias complementarias de expresión, ante una selectividad a secuencias complementarias no traducidas en la región 3'(3'-UTR), este no emparejamiento impacta en defectos múltiples en la respuesta inmune e inflamatoria, así como regulación génica en el cerebro y tejidos del SNC, como en otros fluidos como líquido extracelular, LCF y suero en plasma sanguíneo.

Como ocurre en procesos patológicos e inflamatorios, genera una respuesta adaptativa para regular la expresión que, al inducirse, aumenta consigo la respuesta inflamatoria, estudiado en miR-147b como marcador diferencial de transcritos como IL-1β, IL-1R/Receptores tipo Toll (Toll-like Receptor), un marcador diferenciador en la EA. Se ha encontrado evidencia sobre análisis que emplean al miR-146b-5p sub-regulado como una diana diferencial relacionada a la señalización de citoquinas y marcador de la respuesta del sistema inmune innato, en preciso, el papel que posee en la señalización de receptores tipo Toll, entendiéndose la degeneración neuronal y de las conexiones axonales como un evento asociado a inflamación crónica, como la cascada de señalización adaptativa y genes proinflamatorios (NF-kB, IL-1, IL-6, TNF-a y moléculas de adhesión) (Wu *et al.*, 2020; Lin and Hu, 2021).

Los resultados obtenidos en cultivo celular, a disminución de proliferación de astrocitos e inducción a la baja de la respuesta pro-inflamatoria desemboca en la proliferación hacia otro tipo de células neurales, denota la importancia de expresión ellos miRNAs *in vitro*.

El alcance que tiene con otras células podría envolver la proliferación de astrocitos y la diferenciación neuronal de células madre humanas, esto hipotetizado a partir de observaciones realizadas en cultivos celulares en imitaciones miRNAs (mimics) y en cultivos de astrocitos humanos, esto se estudió en modelos análogos mediante cultivo celular e hibridación *in situ* de tejido cerebral del lóbulo temporal de pacientes con epilepsia o con esclerosis tuberosa, un crecimiento benigno (van Scheppingen *et al.*, 2018).

El uso de herramientas bioinformáticas y bases de datos para mentaanálisis permite obtener información actualizada y con más recursos para el análisis bibliográfico, como el uso de *Australian Imaging Biomarkers Lifestyle Study of Ageing* (AIBL), para la identificación de 71 miRNAs de expresión diferencial en voluntarios portadores de la EA y controles, para el

estudio de miR-146b-5p y miR-115b-5p, asociados al sistema inmune innato y neuroinflamación y el segundo con la apoptosis y regulación del ciclo celular, asociado también a oncogenes (Wu *et al.*, 2020). El uso de diferentes herramientas de búsqueda de información oferta una base teórica para el desarrollo de investigación experimental y aplicaciones clínicas, en este caso, en la modulación de procesos inflamatorios y asociaciones en ciertos tipos de cáncer.

Las características y descubrimiento de los miRNAs miR-146a y miR-146b remonta a una secuenciación de una familia de miRNAs con una región idéntica, diferente por dos nucleótidos y la estructura de bucle de tallo, ubicando al miR-146a en el cromosoma 5q33.3 y al miR.146b en el cromosoma 10q24.32, en humanos.; se descubrió en genes blanco en un estudio de microarrays al estudiar la estimulación con lipopolisacátidos en una línea celular de monocitos, la línea THP-1 se derivó de un paciente con leucemia monocítica aguda, un tipo de leucemia mieloide caracterizada por la proliferación descontrolada de células mieloides no maduras, por ello se emplean en el estudio de respuestas de monocitos y macrófagos humanos y el papel de la respuesta inmune regulada por el factor de transcripción NF-Kb. (Zhao and Starczynowski, 2014).

Es de interés identificar indicadores adicionales para entender mecanismos patológicos de la EA, como los signos y manifestaciones clínicas, como la paraparesia espástica, debilidad muscular, esto lleva a monitorear la comunicación de oligodendrocitos y mielina, en su producción y eficiencia de la transmisión de señales eléctricas al controlar el intercambio iónico en la polarización de la membrana y conducción neuronal.

Los transcritos que codifica el miR-130b-5p, son células progenitoras neurales, al encontrarse disminuido tendrá una expresión menor y por tanto una menor diferenciación. Este estudio plantea el uso de células aisladas en 8 etapas de diferenciación de oligodendrocitos, para análisis global de miRNAs para identificar patrones de maduración y así perfilar los miRNAs (Letzen *et al.*, 2010). Por la ubicuidad, los oligodendrocitos, este tipo de células gliales encargadas de la producción de mielina, mantiene y recubre los axones, para una transmisión efectiva de impulsos nerviosos y a su vez regular la cantidad de mielina en función de la respuesta funcional con el SNC, es decir, que pueden expresar diferenciación en diferentes etapas de maduración según se requiera en el sistema nervioso y lesiones de

este que estimulan la respuesta inflamatoria, aún esto no se ha estudiado en patologías inducidas, representa un espacio de conocimiento para investigar sobre el potencial de los miRNAs como dianas de interacción y mecanismos de diferenciación.

En un estudio se plantea el estudio de la composición celular general de pacientes definidos con la EA de inicio tardío en diferentes etapas de desarrollo de la enfermedad, en muestras post-mórtem de corteza prefrontal; estas muestras demostraron estabilidad y similitud para la homogeneidad del estudio. Se analizó la expresión e 41 miRNAs en patrones dinámicos que se esperaba se expresaran a la baja y al alta dado el cluster de regulación (Figura 19), para conocer más sobre el proceso de neurodegeneración y la regulación expresada (Lau *et al.*, 2013). En este contexto, un clúster es un grupo de elementos con patrones similares de expresión, empleado para identificar similitudes y organizarlos de forma coherente, según las etapas de Braak, y como se regulan su expresión de forma similar con la progresión de la enfermedad y como cambia procesos celulares

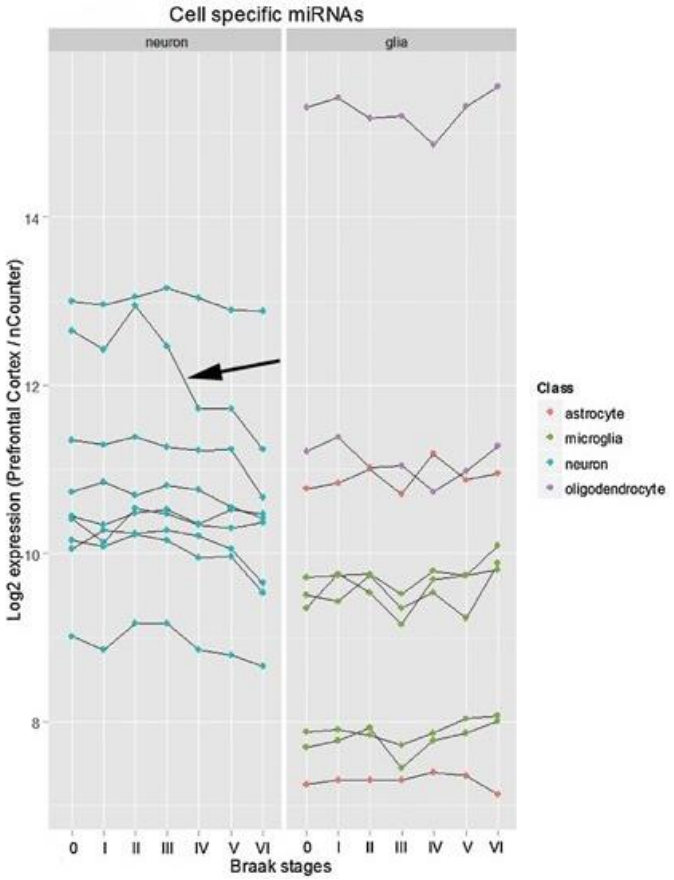


Figura 18. Expresión diferencial de miRNAs en EA de inicio tardío en la corteza prefrontal

En este gráfico, se representa como la expresión de miRNAs cambia en la progresión dela enfermedad en poblaciones celulares (neuronas y glía), las expresión de miRNAs está dad en el eje y, en expresiones logarítmicas normalizadas, mientras que en el eje x están en las etapas de Braak. En el esquema, se aprecia una flecha que señala la posición del miR-132-3p, con una regulación a la baja de forma significativa.

El miR-3142 se ha propuesto como un promotor de modulación de expresión para la EA en muestras biológicas de origen humano y murino, en el estudio de la autofagia, ante la modulación de la expresión de este RNA largo no codificante, se logró regular la degradación de componentes celulares dañados propiamente pro la desregulación en la apoptosis que promueve la acumulación de proteínas anómalas del BA. La expresión de RMRP y TRIB3 fue el enfoque de este estudio, y como la sobreexpresión de este último tuvo un efecto dobtr los efectos deletéreos de RMRP que promueve la apoptosis y la deposición del BA en ovillos neurofibrilares (Tang *et al.*, 2022).

En referencia a miR-452, se ha investigado sobre su efecto regulador en la progresión tumoral en modelos de estudio de cáncer pulmonar, esto por su acción promotora tumoral, así como en carcinoma de células claras renales, encontrando así sobreexpresión de FAM129A y deficiencia de este miRNA, con ello una asociación a la promoción de la vía apoptótica mediante la vía MDM2/p53/Bcl2/Bax y la progresión del crecimiento de tumores malignos en células claras renales (Feng *et al.*, 2019; Sun *et al.*, 2021). Esto aporta información sobre la regulación de la vía de Bax y la diferenciación neuronal, al estar relacionada con la supervivencia y muerte celular en la activación de caspasas que desemboca en apoptosis, contribuyendo al control y organización celular en la neurogénesis.

La expresión del miR-132 y miR-335-5p se ven reducidas en comparación a como usualmente ocurre en sujetos sanos, ante la producción de placas de βA, y la expresión al alza de BACE-1, cambios que se lograron paliar al sobreexpresar el miR-335-5p, que traduce en la inactivación de la cascada de señalización de la enzima JNK3 (*c-Jun N-terminal kinase 3*), es miembro de la familia de cinasas que regula la activación de la apoptosis en condiciones de estrés y promotora de desarrollo neural y mantenimiento de conexiones sinápticas en el SNC, esta regulación reduce la producción de placas amiloideas y de la degeneración

neuronal, es una vía sobreactivada en neuropatías como la EA y Enfermedad de Párkinson (Braak *et al.*, 2003; Lei *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2022).

Estos cambios se han estudiado en modelos murinos de la EAE, en conjunto con marcadores de inflamación y reguladores de expresión de Tau-patías para establecer un modelo de estudio más cercano con expresión de cambios patológicos de índole bioquímica y física presentes en la EAE.

El perfilamiento de la corteza cerebral de 49 voluntarios con EA sin consanguineidad (EA de inicio tardío, *LOAD*) reveló que los miR-1178 son un grupo de miRNAs con expresión disminuida durante la progresión de la EA. En la caracterización de expresión de grupos de miRNAs no se establece una relación significativa, sin embargo, si una disminución en sujetos mayores a 30 años. El miR-1178 se ha propuesto como un biomarcador para la EA, así como asociaciones en portadores sintomáticos de la mutación en PSEN1, en conjunto con la expresión a la baja de miR-146a (Lau *et al.*, 2013; Padilla-Cristerna, 2019).

Para comprender con mayor detalle el grupo de genes analizados en la caracterización de grupos de miRNAs (Padilla-Cristerna, 2019), se investigaron las alteraciones en la expresión de genes diana predichos para cada miRNA, sobre-expreados y sub-expresados, de acuerdo con las predicciones realizadas por diferentes herramientas bioinformáticas.

6. CONCLUSIONES

La mutación A431E genera cambios tempranos en la glía y alteraciones vasculares en la corteza cerebral, resultando en deterioro cognitivo con un deterioro motor mayor, si bien este trastorno puede identificarse por problemas de memoria, en particular esta variante genera alteraciones patológicas tempranas, está ampliamente presente en la región de Los Altos en Jalisco con un efecto fundador teorizado por la amplia distribución en territorio nacional y en familias ligadas a esta región.

El uso de una gran variedad de biomarcadores para identificar procesos de diferenciación neuronal y marcadores relacionados con manifestaciones clínicas de la EAF, ofrece un gran campo de oportunidades y desafíos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Las diferentes metodologías de recolección de muestras, almacenamiento y procesamiento y diferentes métodos analíticos lleva a generar resultados no estandarizados en el estudio de la EA, ante esto surge la necesidad de caracterizar variaciones genéticas relacionadas a la EAF, para propósitos de este trabajo, sobre la mutación Jalisco, de importancia clínica en territorio nacional y para familias relacionadas a historial de EAF, pues el alelo no portador de la mutación en PSEN1 y el portador, se transcribe sin distinciones en edad o presencia de signos clínicos de la enfermedad, siendo así una mutación presente y activa.

La utilización de diversos biomarcadores para el rastreo de la diferenciación neuronal e indicadores asociados a la EAF abre un amplio espectro de posibilidades y retos en el diagnóstico y tratamiento de esta patología. La variabilidad de métodos de recolección, procesamiento, almacenamiento y métodos de análisis conduce a resultados heterogéneos en la investigación de la EA.

Ante este panorama, es necesario caracterizar variantes genéticas relacionadas a la EAF, especialmente la mutación Jalisco, que tiene relevancia clínica en México y en familias con antecedentes de EAF. Esta mutación en el gen PSEN1 se expresa de forma consistente al transcribirse con un solo alelo portador, independientemente de la edad o signos clínicos de la enfermedad, así, una mutación presente y activa.

Factores relacionados a la pericia del investigador, calidad de insumos y equipos son críticos para el análisis estadístico y normalización de datos obtenidos, así como el criterio de selección de voluntarios portadores de la mutación, sean sintomáticos o no según sea el caso,

lograrán un enfoque integral para el diagnóstico y tratamiento de la EAF, en sinergia con herramientas de diagnóstico como imagenología cerebral y evaluaciones cognitivas.

La detección de alteraciones bioquímicas y signos de la enfermedad podrán ser rastreados una vez caracterizada la mutación que porta el paciente, relacionándose con patrones de sobreexpresión o subexpresión de miRNAs que tienen como resultado la alteración de proteínas del BA y Tau, cambios en la diferenciación celular hacia neuronas y células gliales, así como marcadores de inflamación y cambios en la capacidad de regenerativa de células neurales en cerebros afectos por la mutación. Esto data el papel de la regulación de los miRNAs y como este fenómeno influye en la alteración de vías metabólicas relacionadas a la inflamación, en la diferenciación neuronal y glial, regeneración y proliferación neural en células obtenidas de pacientes portadores de la mutación Jalisco.

Estos avances en biomedicina molecular proporcionan un valioso aporte al manejo clínico de pacientes con EAF, enriqueciendo así el conocimiento actual y fomento de investigación continua en grupos enfocados a mutaciones específicas como la A431E, con miras a la mejora de potenciales terapéuticos y de diagnóstico.

7. PERSPECTIVAS EN INVESTIGACIÓN Y TERAPIAS

7.1. Panorama de Investigación y Colaboración en México y el Mundo

De forma general, se puede hacer una asociación de 9 cada 13 familias no relacionadas con signos de EA de inicio temprano y antecedentes familiares, portadores de la mutación 431E en el gen PSEN1, caracterizado con un diagnóstico clínico de EA, mediante de estudios de imágenes cerebrales se observó atrofia cortical y subcortical; el análisis de árboles genealógicos de estas familias revela la transmisión autosómica dominante en la herencia familiar, afectando así a al menos tres generaciones. Esta mutación se identificó en 2006 en 20 pacientes de 15 familias con antecedentes familiares de EA, de ascendencia mestiza rastreable hasta el estado de Jalisco, son 9 familias mexicanas y 15 familias del sur de California y Chicago, que están relacionadas a familias en Guadalajara, en el estudio publicado se caracterizó entre los signos patológicos distintivos a problemas de memoria, cambios psicológicos y cuadros de depresión moderada (Ringman *et al.*, 2005; Murrell *et al.*, 2006).

Mediante análisis satélites polimórficos, secuenciación de ADN, cercanos al gen PSEN1, se mostró una segregación conjunta y de un mismo locus, sugiriendo que los portadores mantienen y comparten mecanismos epigenéticos para la estabilización genómica y expresión génica, es decir, cambios en la función génica que no cambian la secuencia del ADN, pues son cambios en la actividad génica.

Se describe un aumento considerable de casos entre los años 2006 y 2010 en los cuales la mutación se identificó, la incidencia es abierta pues el número de portadores crecerá al ser una mutación autosómica dominante, los rasgos se expresarán en estados heterocigotos como homocigotos, con un solo alelo se podrá expresar el fenotipo de la EAF por la variante A431E en PSEN1 (Meraz-Ríos, Cabrera-Reyes and Padilla-Cristerna, 2022).

La información recabada por el grupo de investigación en CINVESTAV, Zacatenco es resultado de trabajos de investigación realizados sobre miembros de una familia con diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer Familiar, con la mutación A431E en PSEN1, generando asó un control consanguíneo y con externos, aquellos sin la mutación y sin síntomas. Esto es relevante debido al alto grado de especificidad en el estudio de la mutación Jalisco en el país desarrollado en proyectos que se recaban en este escrito, pues aborda un

análisis de la secuencia del exón 12 del gen PSEN1, en el cual hay un cambio de aminoácido, de Alanina a Ácido Glutámico, en la posición 431 del aminoácido de la proteína PSEN1, de acuerdo con investigaciones de Rogaeva et al. en 2001 descubrieron este reemplazo en el exón.

> "En el grupo de estudio (Figura 11) se incluyeron a portadores asintomáticos (IV-1 y III-10), uno que muestra ligeros signos de la presencia de la enfermedad (pre-sintomático) (III-4) y uno con claros signos de la enfermedad (sintomático) (III-3)" (Padilla-Cristerna, 2019; Miguel A. Jiménez-Acosta *et al.*, 2023).

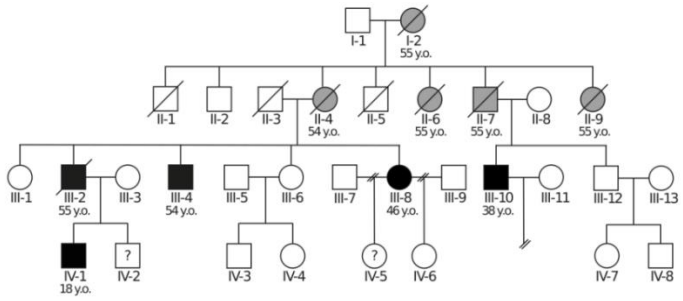


Figura 19. Pedigrí de la familia de estudio y análisis genético

Descripción de acotaciones:
Mujeres ○ y hombres □ no portadores de la mutación, ●■ portadores A431E, genotipo desconocido ⍰ individuos fallecidos■ ⍁ ⌀ ▨.

El grupo de investigación del Dr. Figuera ha aportado de forma importante al diagnóstico de la EAF y en preciso de portadores de esta mutación en Los Altos de Jalisco, generando oportunidad para que las familias jaliscienses y oriundos de Jalisco con historial de EA o de inicio temprano, puedan recibir un diagnóstico oportuno y comprensión del cuadro clínico que implica esta enfermedad, pues los signos son variables en cada caso.

En el ámbito de colaboración internacional, se ha establecido relación con investigadores de Reino Unido y Bélgica, en conjunto con el grupo de investigación del CINVESTAV se ha desarrollado una caracterización clínica de los portadores de la mutación A431E, destacando en sus características la paraparesia espástica, alta desmielinización, con atrofia cortical grave y WMH extensas.

7.2. Avances esperados en diagnóstico de la EA

El análisis de expresión de miRNAs relacionados a la EA plantea a la regulación post-transcripcional de la expresión de genes en relación con la aparición de síntomas clínicos de la EA y la progresión de esta, en el estudio de las vías y mecanismos patológicos y el posible uso de fármacos de acuerdo con la fase de progresión, así como su potencial terapéutico en el tratamiento de la EA (Miya Shaik *et al.*, 2018).

Cambios morfológicos y cambios bioquímicos en la expresión de células neurales podría generar un método de diagnóstico y valorización preclínica en personas diagnosticadas con EA, así como para la elección de agentes terapéuticos que podría promover el deterioro neurocognitivo.

Se ha reportado a análisis de células mesenquimales derivadas de la mucosa olfatoria de individuos con mutaciones en el gen PSEN, un estudio ha reportado cambios significativos en la estructura celular generados por mutación en ApoE. Estos cambios en el citoesqueleto, así como indicios de Tau-patías y presencia de placas de βA, alteraciones que son independientes al proceso natural de envejecimiento y de variaciones metabólicas, de acuerdo con (Ingelsson *et al.*, 2004).

Un estudio sobre la proliferación de marcadores de marcadores de superficie celular de células madre mesenquimales (MSCs), un tipo de céulas que poseen la capacidad de diferenciarse en una gran variedad de células, y con ello proliferar neuronas, se realizaron ensayos con compuestos miméticos para conficiones de deterioro cognitivo moderado y células obtenidas de la mucosa olfatoria de pacientes con Alzheimer, impidieron la proliferación de este tipo célula (Ayala-Grosso *et al.*, 2015);, en consecuencia, la pérdida de conexiones sinápticas y contribuir a la progresión de la enfermedad, reemplazando a las existentes y comprometiendo la regeneración celular, traduciéndose en pérdida de la función cognitiva y memoria.

En gran medida, los pacientes en etapas iniciales de manifestaciones clínicas reportan problemas relacionados a la sensibilidad olfativa, con ello dificultades para discernir e identificar olores entre sí. Esta situación se ha vinculado con la función cognitiva superior que implica el sentido del olfato, en conjunto a la gran capacidad de respuesta a diversos

estímulos del olfato. Este hallazgo subraya la relevancia de la percepción del olfato como un indicador potencial de fases tempranas de trastornos cognitivos en asociación a mutaciones en el gen PSEN1 (Mackay-Sim, 2013).

Los mecanismos subyacentes a la paraparesia espástica podrían presentarse en pacientes portadores de la mutación A431E, una forma de dar seguimiento es mediante RMD (Resonancia Magnética de Difusión) y volumétricas, apoyado en estudios de imagenología y estudios de conducción motora; los resultados señalan que la restricción de movimiento ha aumentado, lo cual significa una caída en la funcionalidad motora, áreas de difusión en áreas de sustancia blanca, cuerpo calloso y lóbulos, occipital, parietal y frontal. Estos resultados sugieren que los portadores podrían manifestar anormalidades que se extienden a la sustancia blanca, sino que podrían asociarse al daño en la corteza cerebral y médula espinal, generando debilidad muscular, espasticidad y pérdida del control motor voluntario (Soosman *et al.*, 2016).

7.2.1. Mapeo genómico, perfil proteómico

El análisis de personas relacionadas y portadores de la mutación A431E, que codifica la Presenilina 1, es un tipo de reemplazo polimórfico y que está presente solo uno de los dinucleótidos, que implica segregación de entre los no portadores (Murrell *et al.*, 2006).

La finalidad de realizar un estudio porteómico, es el uso de esta información sobre diferencias en las proteínas entre aqullas asociadas a la EAF en células ecto-mesenquimales olfativas (MCSs) derivadas de portadores de la mutación PSEN1, teniendo como grupo testigo a voluntarios sanos emparejados por edad y género. Los enfoques de espectrometría de masas entre grupos de diferentes estadios de la EA. Las proteínas expresadas de forma diferencial, exresan de forma diferente, de gran enriquecimiento biológico y funcional. Las proteínas expresadas de forma diferencial en el análisis proteómico están involucradas en metabolismo, transporte de vesículas, citoesqueleto de actina, proliferación y activación de proteostasis en diferentes estadios de la enfermedad(Rochín-Hernández *et al.*, 2024) ,

7.2.2. Moduladores de neuroinflamación

En otro estudio, se revisó la respuesta de astrocitos a la respuesta inflamatoria en astrocitos mediada por el grupo de IL-1β con respecto a la producción de miR-146a y miR147b, asociados a este tipo de respuesta. Se evaluó que estos miRNAs al sobreexpresarse, generan un tipo de disminución de la expresión de mediadores de la respuesta inflamatoria, además de impactar en la proliferación de astrocitos al promover la diferenciación neuronal de células madre neurales humanas (van Scheppingen *et al.*, 2018).

Los procesos inflamatorios no son eventos aislados al ser una reacción emergente a nivel sistémico, relacionándose con la interacción del eje intestino-cerebro, comprometiendo la integridad de la barrera intestinal y el ingreso en la barrera hematoencefálica como mecanismos análogos, este efecto proinflamatorio contribuye al daño neuronal en la EA.

El estudio en modelos animales ha permitido proporcionar evidencia acerca de la modificación del microbiota intestinal, esto demostrado en un estudio sobre la activación de la inflamación en ratones triple transgénico (3xTg) con patologías asociadas a asparagina endopeptidasa, y como esta disbiosis intestinal contribuye a la alteración de funciones cognitivas distintivas de la EA; se realizó un análisis de la microbiota intestinal de estos modelos animales para recolonizar la microbiota y observar cambios, obteniendo como resultado una reducción de las placas del BA y formación de ovillos neurofibrilares, activación de la microglía y factores proinflamatorios (Chen *et al.*, 2022).

Los cambios metabólicos están estrechamente vinculados con respuestas inflamatorias y estrés oxidativo a nivel celular en la estructura mitocondrial, mecanismos aún no dilucidados y ampliamente estudiados, como lo señala un metaanálisis para identificar patrones en común a este nivel, señalando a los principales metabolitos involucrados a la creatina, mio-inositol y glutatión, planteando así estrategias que involucren a estas moléculas como moléculas de interés en el monitoreo de la efectividad de tratamientos y diagnóstico. Cabe destacar que las estrategias terapéuticas para abordar la EAF pretenden suprimir efectos que agravan la progresión de la enfermedad, además de observaciones clínicas de mejora en las funciones cognitivas, están enfocadas a la reversión o detenimiento de efectos biológicos que implica la enfermedad (Song *et al.*, 2021).

7.3. Estrategias terapéuticas potenciales para la EA

7.3.1. Desarrollos para el tratamiento de la EAF

En el contexto de la EA, las iPSC se utilizan para generar neuronas y células relacionadas con el cerebro, para el estudio de los mecanismos de la enfermedad a partir de células de pacientes con mutaciones genéticas presentes relacionadas con la EA, para el estudio de las mutaciones y efectos específicos en un entorno controlado, la generación de iPSCs a partir de fibroblastos de pacientes que poseen mutaciones en A246E y N141I (PSEN1 y PSEN2, respectivamente) las cuales mediante diferenciación in vitro aumentan la secreción del βA42, señalando otros enfoques, como exploración de la Alopregnanolona sobre la función mitocondrial y la proliferación de células precursoras neurales (NSCs, Neural Stem Cells) y biomarcadores en niveles del βA, Tau y GSK-3β en neuronas derivadas de iPSCs de pacientes con EAF y EAE (Yagi *et al.*, 2011; Jiménez-Acosta *et al.*, 2022).

El uso de miRNAs es de particular interés debido a su implicación en diversas vías y en cambios relacionados con la EA, un área relativamente novedosa en comparación con la investigación del cáncer; este es un enfoque innovador en el tratamiento de enfermedades neurodegeneravios y en la comprensión de tales trastornos.

Se ha explorado el uso de RNAi (*RNA interference*) como una alternativa a terapias farmacológicas convencionales, basada en la traducción de moléculas de doble hebra de mRNA para el silenciamiento de genes específicos; entre estas moléculas se encuentran los siRNAs (*small interfering RNAs*), un tipo de RNA de doble hebra que se unen a fragmentos específicos que fomentan la degradación. Otro tipo, son los shRNAs (*sdhor harping RNAs*) de cadena simple que se pliegan en estructuras de horquilla, para que se involucran en una estructura de bucle para silenciar genes específicos para ser procesador por la enzima Dicer, una endonucleasa que procesa cadenas largas de RNA de doble cadena. La expresión de ciertos miRNAs puede regularse al aumento de niveles de proteínas como α-sinucleína, cuerpos de Lewy, APP y βA, como ocurre con la regulación a la baja del miR-153 (Fire *et al.*, 1998).

La regulación del miR-153 radica en la disminución de la expresión de este miRNA esto inhibe la traducción de a-sinucleína y de la APP en un cerebro con EA, en la Figura XX se

denota el aumento de la actividad con flechas verdes, hipotetizando que el aumento de niveles de a-sinclueína, APP, ECL y AB resultan de la desregulación del miR-153.

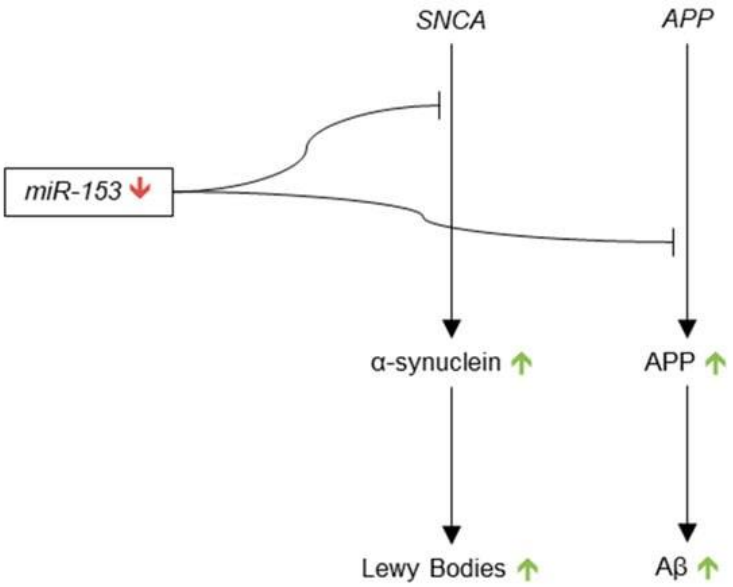


Figura 20. Regulación del miR-153.

El miR-132 se ha propuesto como un marcador terapéutico, con efectos moduladores en el SNC, en modelos animales para el estudio del rol del locus miR-132/212, relacionado con el aprendizaje y la memoria y expresión en el hipocampo, referentes a la memoria espacial y reconocimiento de objetos nuevos. Se hallaron déficits cognitivos relevantes al realizar knockouts, y un enriquecimiento importante en genes de proliferación neuronal, mostrando déficits significativos en el primer caso y mejoras en la función de aprendizaje y formación de la memoria, demostrando así su papel clave en la capacidad cognitiva, así como su posible implicación en trastornos y degeneración cognitiva (Miya Shaik *et al.*, 2018).

7.3.2. Diseño de fármacos como estrategias terapéuticas

7.3.2.1. Terapias dirigidas a miRNAs

Las terapias dirigidas a miRNAs requieren de la formación del precursor del miRNA, la formación de este y el ingreso al tejido diana. Si bien el uso de fármacos dirigidos a dianas es la estrategia terapéutica más usada en el tratamiento de la EA, residen en un largo proceso de desarrollo y aprobación por organismos internacionales y reguladores, por lo cual, la investigación enfocada en otras metodologías menos invasivas, de seguimiento e investigación médica molecular, entrará en auge los avances en terapéutica dirigidos a los cambios moleculares de la mutación A431E.

Se han desarrollado metodologías para la formación de poros en el núcleo, propuesto con antagomirs, moléculas de colesterol que ingresan a los RNAs en la célula, sin embargo, no son capaces de penetrar la barrera hematoencefálica; otras estrategias propuestas son los anti-miRNAs modificados con ácidos nucleicos largos, los cuales dificultan la unión del fragmento no codificante a la diana, reduciendo así el nivel de expresión. Otras terapias se basan en la administración directa sobre tejidos, como administración directa en el hipocampo y a través de la vía intranasal, estos modelos aún en desarrollo en modelos animales (Krützfeldt *et al.*, 2005; Zhao, Alexandrov and Lukiw, 2016).

El uso de blancos moleculares con fines terapéuticos ofrece un enfoque innovador para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativos y al entendimiento de estos padecimientos; el uso de miRNAs es de gran interés por todas las rutas y cambios relacionados a la EA un área en el que son relativamente nuevos, mientras no lo son la investigación de cáncer.

Algunas investigaciones indagan en la supresión de la sobreexpresión de efectos anómalos mediante la modificación de expresión génica de otras vías que la regulen, interfieran en ellas o realicen el proceso inverso, un ejemplo de ello es la propuesta potencial de la modulación de la actividad del miR-3142/TRIB3 para inhibir la autofagia y apoptosis como un efecto inducido ante la sobreexpresión de TRIB3 (Tang *et al.*, 2022).

7.3.2.2. Dirigidos al βA

La investigación al servicio de estas problemáticas requiere de un nivel de intervención grande no sólo a nivel de instituciones de investigación, sino de colaboración de diferentes profesionales de la salud e investigadores del área para el diseño de estrategias prevención y tratamiento oportuno, de formas menos invasivas y un diseño terapéutico integral.

Los inhbidores de BACE-1 se ha seleccionado por la identificación de la ruta amiloidogénica en la producción del $\beta A_{41/42}$, como una ruta pionera para el empleo de sustancias y el diseño de estrategias para hacerlas biodisponibles y aumento de la permeabilidad de membranas, como el compuesto CoMentis CTS-21166, algunos otros producidos y con los cuales lograron progresar hasta la fase clínica en estudios para establecer la relación riesgo/beneficio del uso de compuestos como MK.8931, LY2886721, y E2609, algunos retirados por recomendaciones de organismos internacionales y otros en fase de procesamiento de datos para generar el respectivo análisis estadístico (Ehret and Chamberlin, 2015; Conti Filho *et al.*, 2023).

Inhibidores de γ-secretasa, se han probado compuestos por grandes compañías para probar el efecto en la producción del $\beta A_{41/42}$ en la ruta amiloidogénica, los cuales se retiraron por efectos secundarios nocivos, esto marco la pauta para el diseño de otras terapias moduladoras mediante el bloqueo del sitio de escisión de la APP.

Inmunoterapia del βA, diseñados con el propósito de localizar y eliminar las placas BA mediante anticuerpos monoclonales, como Solaneuzumab, Aducanumab y Lecanemab, empleadas ahora sólo dos pues Solaneuzumab demostró hasta la fase clínica III que tenía un efecto positivo contra el βA en la fase temprana de la EA.

Inhibidores de la Acetilcolinesterasa, AChE, son fármacos empleados y aprobados por la FDA con una acción de mantenimiento de la acetilcolina disponible en el espacio postsináptico al inhibir a la hidrolización en colina y acetato realizada por la colinesterasa, evitando así que la ruta colinérgica tenga una actividad mermada derivado de los deficientes cognitivos que se manifiestan en la EA, como un tratamiento para la ralentización de la enfermedad, estos son Donepezil, Rivastigmina y Galantamina. Para los receptores NMDA el único fármaco aprobado en EUA además de los AChE mencionados, es la Memantina,

desde el 2003. Tiene un efecto sobre la reducción del efecto citotóxico del glutamato, reduce áreas apoptóticas en áreas clave del cerebro, con un mínimo efecto de progresión de la EA

7.3.3. iPSC (induced Pluripotent Stem Cells)

La generación de iPSCs en grupos de investigación se convertido en un método importante de la caracterización de las bases moleculares de la enfermedad, en preciso, en mutaciones en PSEN1, como A246E, realizada a partir de fibroblastos de pacientes con EAF portadores de esta mutación. Así como diferentes aportes que se desarrollan en la base documental de este trabajo, la tecnología de iPSCs orienta a la personalización de tratamientos con base en comportamiento del modelo celular, siendo tipificados y observados incluso antes de que se manifieste la enfermedad en pacientes (Israel *et al.*, 2012).

El estudio de variantes genéticas y ubicación de secuencias de RNA no codificante permite realizar metaanálisis estadísticos con aplicaciones importantes en la asociación de variantes de la EA, en este caso para el tipo de inicio tardío, tanto en secuencias de miRNAs y lncRNAs. Un metaanálisis de la variante rs2526377:A>G en el locus 17q22 y miR-142 y BZRAP1-AS mostró una asociación important eante un menor riesgo de desarrollar la EA promovida por el miRNA, el cual parece dirigirse a genes diana relacionados a marcadores inflamatorios y neurodegeneración. Esto llevado a una aplicación en iPSC en el hipocampo de ratas knockout para miR142 data evidencia de como la modulación de este miRNA influye en la expresión de la EA y como esto podría aportar al entendimiento de procesos patológicos para el desarrollo de tratamientos específicos y monitoreo de manifestaciones clínicas (Ghanbari *et al.*, 2019).

7.3.4. Células precursoras neurales (Nerual Stem Cells)

Las células precursoras neurales requieren de señalización de Hedgehog-Gli para mantenimiento y expresión de células madre, esta acción implica la intervención de la proteína Sonic Hedgehog en la región central de la placa basal neural durante el desarrollo embrionario, mientras que en adultos regionaliza el neuroepitelio para mecanismos de reparación de células madre, en el proyecto mencionado se abordó sobre la interacción del

receptor transmembrana y el receptor gatillante de la vía de señalización con los respectivos factores de transcripción Gli, los cuales se trasladan al núcleo y promueven la transcripción de genes diana implicados en respuestas celulares como diferenciación y proliferación (Sigafoos, Paradise and Fernandez-Zapico, 2021).

Al examinar las diferentes rutas asociadas a la progresión de la EA, en particular sobre la EAF, reúne el interés del estudio de factores hereditarios de la enfermedad: mutaciones en los genes PSEN1, PSEN2 y la unidad catalítica de la γ-secretasa y como convergen para cambios en la señalización neuronal y neurogénesis, como lo es la expresión de la familia de proteínas transmembranales que actúan cono receptores y es denominada Notch, que realizan intercomunicación intercelular en actividad del receptor Notch, en respuesta a señales físicas o químicas en procesos al interactuar con ligandos de células vecinas, escindiendo el dominio intracelular y traslocado al núcleo en donde interactúa con factores de transcripción específicos para activar o reprimir la transcripción de genes diana, repercute directamente en la diferenciación de células progenitoras neurales y con equilibro en la proliferación de células gliales y gliales, en un modelo de iPSCs-EAF portador de mutaciones en PSEN1se postuló que la expresión de APP y B-secretasa está enriquecida en las neuronas, relacionado a la reducción de la señalización Notch y observaciones en tejido postmortem con efectos específicos confirmados de la mutación en el gen, resultando en la reducción de neurogénesis, al alterar este proceso da como resultado un fenotipo de envejecimiento prematuro(Yiannopoulou and Papageorgiou, 2020; Arber *et al.*, 2021).

La identificación de la señalización de Notch, y ante un entendimiento más elaborado de la neurogénesis proporciona información sobre la degeneración cerebral representa una intervención terapéutica por investigar al colocar estos objetivos, como la modulación de anormalidades y enfoques terapéuticos para inhibir esta vía y restaurar la homeostasis en la diferenciación celular y función sináptica.

7.3.5. Olfactory Ecto-Mesenchymal Stem Cells (*OE-MSCs*)

Las MSCs se pueden obtener de diferentes tejidos y sitios, como de médula ósea, tejido adiposo, sangre periférica y de tendones, como una propuesta emergente y prometedora se han derivado de la lámina propria de la mucosa olfatoria, con ventajas importantes como el procedimiento de obtención menos invasivo y con un alto índice de renovación y proliferación (Miguel Antonio Jiménez-Acosta *et al.*, 2023).

El desarrollo de análisis para evaluar la integridad es primordial para plantear objetivos y la dirección de la investigación, como ocurre con la examinación de la distinción de distintos patrones de miRNAs en grupos etarios y progresión del daño cognitivo en cuanto al estadío clínico, identificando así los genes diana que coinciden con los transcritos portadores en las MSCs, esto es una forma de validad a los hallazgos en el perfil proteómico de los miRNAs alterados de acuerdo con la fase sintomática presintomática por estrato etario, permitiendo realizar asociaciones con las rutas metabólicas y vías de señalización afectadas, para la caracterización de la mutación A431E en PSEN1 (Rochín-Hernández *et al.*, 2024).

La administración por la vía intranasal en un modelo animal empleado en el estudio de la EA, supone entre sus ventajas un método no invasivo para mejorar las funciones de memoria y expresión de proteínas en el hipocampo, esto mediante el transplante de células olfatorias ecto-mesenquimales (OE-MSCs, *Olfactory ecto-mesenchymal stem cells*) comparando con inyección en la región intrahipocampal (Valipour *et al.*, 2024).

8. **REFERENCIAS**

Alakkas, A. *et al.* (2020) 'Early-Onset Alzheimer's Disease Masquerading as Catatonia', *Case Reports in Neurological Medicine*, 2020, pp. 1–5. Available at: https://doi.org/10.1155/2020/1493481.

Alexandrov, P.N., Dua, P. and Lukiw, W.J. (2014) 'Up-Regulation of miRNA-146a in Progressive, Age-Related Inflammatory Neurodegenerative Disorders of the Human CNS', *Frontiers in Neurology*, 5. Available at: https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00181.

Almeida, V.N. (2023) 'Somatostatin and the pathophysiology of Alzheimer's disease', *Qeios,* , 4, pp. 1–45. Available at: https://doi.org/https://doi.org/10.32388/GOY6DK.

Almeida, V.N. and Radanovic, M. (2022) 'Semantic processing and neurobiology in Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment', *Neuropsychologia*, 174, p. 108337. Available at: https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2022.108337.

Altuvia, Y. (2005) 'Clustering and conservation patterns of human microRNAs', *Nucleic Acids Research*, 33(8), pp. 2697–2706. Available at: https://doi.org/10.1093/nar/gki567.

Alzforum (2022) *Mutations PSEN1*. Available at: https://www.alzforum.org/mutations/psen-1 (Accessed: 10 October 2023).

Apostolova, L.G. (2016) 'Alzheimer Disease', *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 22(2, Dementia), pp. 419–434. Available at: https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000307.

Arber, C. *et al.* (2021) 'Familial Alzheimer's Disease Mutations in PSEN1 Lead to Premature Human Stem Cell Neurogenesis', *Cell Reports*, 34(2), p. 108615. Available at: https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108615.

Arroyo, J.D. *et al.* (2011) 'Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(12), pp. 5003–5008. Available at: https://doi.org/10.1073/pnas.1019055108.

Atkinson, R.C. and Shiffrin, R.M. (1968) 'Human Memory: A Proposed System and its Control Processes', in, pp. 89–195. Available at: https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60422-3.

Ayala-Grosso, C.A. *et al.* (2015) 'Amyloid β Peptide in Olfactory Mucosa and Mesenchymal Stromal Cells of Mild Cognitive Impairment and <scp>A</scp> lzheimer's Disease Patients', *Brain Pathology*, 25(2), pp. 136–145. Available at: https://doi.org/10.1111/bpa.12169.

Baek, D. *et al.* (2008) 'The impact of microRNAs on protein output', *Nature*, 455(7209), pp. 64–71. Available at: https://doi.org/10.1038/nature07242.

Bagaria, J., Bagyinszky, E. and An, S.S.A. (2022) 'Genetics, Functions, and Clinical Impact of Presenilin-1 (PSEN1) Gene', *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), p. 10970. Available at: https://doi.org/10.3390/ijms231810970.

Braak, H. *et al.* (2003) 'Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease', *Neurobiology of Aging*, 24(2), pp. 197–211. Available at: https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9.

Braskie, M.N. *et al.* (2012) 'Increased fMRI signal with age in familial Alzheimer's disease mutation carriers', *Neurobiology of Aging*, 33(2), pp. 424.e11-424.e21. Available at: https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.028.

Breijyeh, Z. and Karaman, R. (2020) 'Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment', *Molecules*, 25(24), p. 5789. Available at: https://doi.org/10.3390/molecules25245789.

Brunello, C.A. *et al.* (2020) 'Mechanisms of secretion and spreading of pathological tau protein', *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77(9), pp. 1721–1744. Available at: https://doi.org/10.1007/s00018-019-03349-1.

Castillo-Mora, P. (2010) 'Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. Segunda parte: Sistemas de memoria de largo plazo: Memoria episódica, sistemas de memoria no declarativa y memoria de trabajo', *Salud mental México*, 33(2), pp. 197–205.

Chen, C. *et al.* (2022) 'Gut microbiota regulate Alzheimer's disease pathologies and cognitive disorders via PUFA-associated neuroinflammation', *Gut*, 71(11), p. 2233. Available at: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326269.

Conti Filho, C.E. *et al.* (2023) 'Advances in Alzheimer's disease's pharmacological treatment', *Frontiers in Pharmacology*, 14. Available at: https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1101452.

Dulewicz, M. *et al.* (2022) 'Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease in Clinical Practice: The Role of CSF Biomarkers during the Evolution of Diagnostic Criteria', *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), p. 8598. Available at: https://doi.org/10.3390/ijms23158598.

Dumois-Petersen S. *et al.* (2018) 'La Frecuencia de la mutación C.1292 C>A en el gene PSEN1, en pacientes con demencia familiar de inicio temprano del Estado de Jalisco'. Zacatecas, México: XXVII Foro Nacional de Investigación en Salud. Investigación en Inflamación la Medicina del Siglo XXI, 4 September.

Dumois-Petersen, S. *et al.* (2020) 'Autosomal dominant early onset Alzheimer's disease in the Mexican state of Jalisco: High frequency of the mutation <scp> *PSEN1* </scp> c. <scp>1292C</scp> >A and phenotypic profile of patients', *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 184(4), pp. 1023–1029. Available at: https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31865.

Ehret, M.J. and Chamberlin, K.W. (2015) 'Current Practices in the Treatment of Alzheimer Disease: Where is the Evidence After the Phase III Trials?', *Clinical Therapeutics*, 37(8), pp. 1604–1616. Available at: https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.05.510.

Fábreaga, A. (2017) *Giro cingulado (cerebro): anatomía y funciones*, *Psicología y Mente*. Available at: https://psicologiaymente.com/neurociencias/giro-cingulado (Accessed: 2 November 2023).

Farberov, L. *et al.* (2023) 'mRNA splicing is modulated by intronic microRNAs', *iScience*, 26(10), p. 107723. Available at: https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107723.

Fedeli, C. *et al.* (2019) 'PSEN2 (presenilin 2) mutants linked to familial Alzheimer disease impair autophagy by altering Ca^{2+} homeostasis', *Autophagy*, 15(12), pp. 2044–2062. Available at: https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1596489.

Feng, X. *et al.* (2019) 'miR-4521-FAM129A axial regulation on ccRCC progression through TIMP-1/MMP2/MMP9 and MDM2/p53/Bcl2/Bax pathways', *Cell Death Discovery*, 5(1), p. 89. Available at: https://doi.org/10.1038/s41420-019-0167-5.

Fire, A. *et al.* (1998) 'Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans', *Nature*, 391(6669), pp. 806–811. Available at: https://doi.org/10.1038/35888.

Folch, J. *et al.* (2018) 'Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β-amiloide', *Neurología*, 33(1), pp. 47–58. Available at: https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.012.

Fuentes, P. (2003) 'Enfermedad de Alzheimer: una nota histórica', *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 41. Available at: https://doi.org/10.4067/S0717-92272003041200002.

Garre Olmo, J. (2018) 'Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias', *Revista de Neurología*, 66(11), p. 377. Available at: https://doi.org/10.33588/rn.6611.2017519.

Geekiyanage, H. *et al.* (2012) 'Blood serum miRNA: Non-invasive biomarkers for Alzheimer's disease', *Experimental Neurology*, 235(2), pp. 491–496. Available at: https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.11.026.

Geekiyanage, H. and Chan, C. (2011) 'MicroRNA-137/181c Regulates Serine Palmitoyltransferase and In Turn Amyloid β, Novel Targets in Sporadic Alzheimer's Disease', *The Journal of Neuroscience*, 31(41), pp. 14820–14830. Available at: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3883-11.2011.

Ghanbari, M. *et al.* (2019) 'A functional variant in the miR-142 promoter modulating its expression and conferring risk of Alzheimer disease', *Human Mutation*, 40(11), pp. 2131–2145. Available at: https://doi.org/10.1002/humu.23872.

Gómez-Virgilio, L. *et al.* (2022) 'Etiología, factores de riesgo, tratamientos y situación actual de la enfermedad de Alzheimer en México', *Gaceta Médica de México*, 158(4). Available at: https://doi.org/10.24875/GMM.22000023.

Gugliandolo, A. *et al.* (2020) 'MicroRNAs Modulate the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An In Silico Analysis in the Human Brain', *Genes*, 11(9), p. 983. Available at: https://doi.org/10.3390/genes11090983.

Guo, H. *et al.* (2010) 'Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels', *Nature*, 466(7308), pp. 835–840. Available at: https://doi.org/10.1038/nature09267.

Hampel, H. *et al.* (2022) 'Designing the next-generation clinical care pathway for Alzheimer's disease', *Nature Aging*, 2(8), pp. 692–703. Available at: https://doi.org/10.1038/s43587-022-00269-x.

Han, J. *et al.* (2021) 'Alzheimer's disease-causing presenilin-1 mutations have deleterious effects on mitochondrial function', *Theranostics*, 11(18), pp. 8855–8873. Available at: https://doi.org/10.7150/thno.59776.

Hernández, A.E. and García, E. (2021) 'Mesenchymal Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease', *Stem Cells International*, 2021, pp. 1–12. Available at: https://doi.org/10.1155/2021/7834421.

Ingelsson, M. *et al.* (2004) 'Early Aβ accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain', *Neurology*, 62(6), pp. 925–931. Available at: https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000115115.98960.37.

Instituto Mexicano del Seguro Social (2017) *Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer*. Available at: https://imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/393GER.pdf (Accessed: 4 November 2023).

Instituto Nacional de Geriatría (2018) *Evaluación Cognitiva Montreal*. Available at: http://inger.gob.mx/pluginfile.php/96260/mod_resource/content/355/Archivos/C_Generalidades/Unidad%202/Parte_3/20_MoCA.pdf (Accessed: 5 November 2023).

Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores (2019) *Salud mental en personas mayores*, *https://www.gob.mx/inapam/articulos/salud-mental-en-personas-mayores?idiom=es*.

Instituto Nacional de Neurología y Neurociencia (2022) *¿Qué es la enfermedad de Alzheimer?* Available at: http://www.innn.salud.gob.mx/interna/medica/padecimientos/alzheimer.html (Accessed: 12 October 2023).

Israel, M.A. *et al.* (2012) 'Probing sporadic and familial Alzheimer's disease using induced pluripotent stem cells', *Nature*, 482(7384), pp. 216–220. Available at: https://doi.org/10.1038/nature10821.

Jatoi, S. *et al.* (2020) 'Low Vitamin B12 Levels: An Underestimated Cause Of Minimal Cognitive Impairment And Dementia', *Cureus* [Preprint]. Available at: https://doi.org/10.7759/cureus.6976.

Javaid, F.Z. *et al.* (2016) 'Visual and Ocular Manifestations of Alzheimer's Disease and Their Use as Biomarkers for Diagnosis and Progression', *Frontiers in Neurology*, 7. Available at: https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00055.

Jiménez-Acosta, M.A. *et al.* (2022) 'Review: Neuronal Differentiation Protocols of Mesenchymal Stem Cells', *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 13(01), pp. 15–71. Available at: https://doi.org/10.4236/abb.2022.131002.

Jiménez-Acosta, Miguel A. *et al.* (2023) 'Mesenchymal Stem Cells: New Alternatives for Nervous System Disorders', *Current Stem Cell Research & Therapy*, 18(3), pp. 299–321. Available at: https://doi.org/10.2174/1574888X17666220511153133.

Jiménez-Acosta, Miguel Antonio *et al.* (2023) 'Mesenchymal Stem Cells: New Alternatives for Nervous System Disorders', *Current Stem Cell Research & Therapy*, 18(3), pp. 299–321. Available at: https://doi.org/10.2174/1574888X17666220511153133.

Juebin Huang (2023) *Enfermedad de Alzheimer*. Available at: Juebin Huang (Accessed: 12 September 2023).

Kastanenka, K. V. *et al.* (2019) 'Frequency-dependent exacerbation of Alzheimer's disease neuropathophysiology', *Scientific Reports*, 9(1), p. 8964. Available at: https://doi.org/10.1038/s41598-019-44964-z.

Kosik, K.S. (2006) 'The neuronal microRNA system', *Nature Reviews Neuroscience*, 7(12), pp. 911–920. Available at: https://doi.org/10.1038/nrn2037.

Kroesen, B. *et al.* (2015) 'Immuno-miRs: critical regulators of T-cell development, function and ageing', *Immunology*, 144(1), pp. 1–10. Available at: https://doi.org/10.1111/imm.12367.

Krützfeldt, J. *et al.* (2005) 'Silencing of microRNAs in vivo with "antagomirs"', *Nature*, 438(7068), pp. 685–689. Available at: https://doi.org/10.1038/nature04303.

Kumar, A. *et al.* (2022) *Alzheimer Disease*. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/ (Accessed: 12 October 2023).

Kutty, R. *et al.* (2013) 'Differential regulation of microRNA-146a and microRNA-146b-5p in human retinal pigment epithelial cells by interleukin-1β, tumor necrosis factor-α, and interferon-γ. ', *Mol Vis*, 3(19), pp. 737–750.

de la Fuente-Rocha, J. (2017) 'Taupatía en la enfermedad de Alzheimer.', *Medicina interna de México*, 33(4), pp. 515–521. Available at: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000400515 (Accessed: 15 October 2023).

Lau, P. *et al.* (2013) 'Alteration of the micro <scp>RNA</scp> network during the progression of Alzheimer's disease', *EMBO Molecular Medicine*, 5(10), pp. 1613–1634. Available at: https://doi.org/10.1002/emmm.201201974.

Lee, W., von Hippel, P.H. and Marcus, A.H. (2014) 'Internally labeled Cy3/Cy5 DNA constructs show greatly enhanced photo-stability in single-molecule FRET experiments', *Nucleic Acids Research*, 42(9), pp. 5967–5977. Available at: https://doi.org/10.1093/nar/gku199.

Lei, X. *et al.* (2015) 'Downregulated miR-29c correlates with increased BACE1 expression in sporadic Alzheimer's disease', *Int J Clin Exp Pahtol*, 8(2), pp. 1565–1574. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396232/ (Accessed: 6 December 2023).

Letzen, B.S. *et al.* (2010) 'MicroRNA Expression Profiling of Oligodendrocyte Differentiation from Human Embryonic Stem Cells', *PLoS ONE*, 5(5), p. e10480. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010480.

Li, Y.Y. *et al.* (2011) 'Differential expression of miRNA-146a-regulated inflammatory genes in human primary neural, astroglial and microglial cells', *Neuroscience Letters*, 499(2), pp. 109–113. Available at: https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.044.

Lin, L. and Hu, K. (2021) 'MiR-147: Functions and Implications in Inflammation and Diseases', *MicroRNA*, 10(2), pp. 91–96. Available at: https://doi.org/10.2174/2211536610666210707113605.

Lin, Y.-X. *et al.* (2020) 'RNA Nanotechnology-Mediated Cancer Immunotherapy', *Theranostics*, 10(1), pp. 281–299. Available at: https://doi.org/10.7150/thno.35568.

Liu, S. *et al.* (2022) 'MicroRNAs in Alzheimer's disease: Potential diagnostic markers and therapeutic targets', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 148, p. 112681. Available at: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112681.

Luengo, G. *et al.* (2013) 'CIRCRNAS: ESPONJAS MOLECULARES DE MICRORNAS, ¿FUTURO TERAP´EUTICO EN CANCER ´ ?', *REVISTA EUBACTERIA*, 32, pp. 111–113. Available at: https://www.researchgate.net/publication/259338695_CircRNAs_esponjas_moleculares_de_microRNAs_futuro_terapeutico_en_cancer (Accessed: 11 November 2023).

Lusardi, T.A. *et al.* (2016) 'MicroRNAs in Human Cerebrospinal Fluid as Biomarkers for Alzheimer's Disease', *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(3), pp. 1223–1233. Available at: https://doi.org/10.3233/JAD-160835.

Lv, Z. *et al.* (2018) 'Comparative study of microRNA profiling in one Chinese Family with PSEN1 G378E mutation', *Metabolic Brain Disease*, 33(5), pp. 1711–1720. Available at: https://doi.org/10.1007/s11011-018-0279-2.

Maarouf, C.L. *et al.* (2008) 'Histopathological and molecular heterogeneity among individuals with dementia associated with Presenilin mutations', *Molecular Neurodegeneration*, 3(1), p. 20. Available at: https://doi.org/10.1186/1750-1326-3-20.

Mackay-Sim, A. (2013) 'Patient-derived stem cells: pathways to drug discovery for brain diseases', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7. Available at: https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00029.

May, C.P., Diehl, N. and Freedman, S. (2011) *Memory: A Five-Unit Lesson Plan for High School Psychology Teachers*. Washington. Available at: https://www.apa.org/ed/precollege/topss/lessons/memory.pdf (Accessed: 28 March 2024).

Meraz-Ríos, M.A., Cabrera-Reyes, E.A. and Padilla-Cristerna, M.L. (2022) 'The Jalisco Mutation: Familiar Alzheimer's Disease in México', *Journal of Experimental Neurology*, 3(3), pp. 75–77. Available at: https://doi.org/10.33696/Neurol.3.066.

Meraz-Ríos, M.-Antonio. *et al.* (2019) 'La Enfermedad de Alzheimer Familiar en México', *1*, 3 September.

Meraz-Ríoz, M.A. and Sánchez-Barbosa, T. (2024) 'Cúrcuma: alimento contra el olvido', *Avance y Perspectiva*, 9(4).

Merino, J.G. (2019) 'White Matter Hyperintensities on Magnetic Resonance Imaging: What Is a Clinician to Do?', *Mayo Clinic Proceedings*, 94(3), pp. 380–382. Available at: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.016.

Miya Shaik, M. *et al.* (2018) 'The Role of microRNAs in Alzheimer's Disease and Their Therapeutic Potentials', *Genes*, 9(4), p. 174. Available at: https://doi.org/10.3390/genes9040174.

Mungenast, A.E., Siegert, S. and Tsai, L.-H. (2016) 'Modeling Alzheimer's disease with human induced pluripotent stem (iPS) cells', *Molecular and Cellular Neuroscience*, 73, pp. 13–31. Available at: https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.11.010.

Murrell, J. *et al.* (2006) 'The A431E mutation in PSEN1 causing Familial Alzheimer's Disease originating in Jalisco State, Mexico: an additional fifteen families', *Neurogenetics*, 7(4), pp. 277–279. Available at: https://doi.org/10.1007/s10048-006-0053-1.

National Institute of Aging (2022) *What Causes Alzheimer's Disease?* Available at: https://www.nia.nih.gov/espanol/causa-enfermedad-alzheimer#genetica-alzheimer (Accessed: 12 October 2023).

Nichols, E. *et al.* (2022) 'Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019', *The Lancet Public Health*, 7(2), pp. e105–e125. Available at: https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8.

Noor, D. (2010) *Large-Scale Integration of Microarray Data: Investigating the Pathologies of Cancer and Infectious Diseases*. Drexel University. Available at:

https://www.researchgate.net/publication/44227364_Large-scale_integration_of_microarray_data_investigating_the_pathologies_of_cancer_and_infectious_diseases (Accessed: 13 November 2023).

Olena, A.F. and Patton, J.G. (2010) 'Genomic organization of microRNAs', *Journal of Cellular Physiology*, 222(3), pp. 540–545. Available at: https://doi.org/10.1002/jcp.21993.

Organización Mundial de la Salud (2023) *Demencia*, *Notas descriptivas: Demencia*.

Organización Panamericana de la Salud (2020) *Demencia*, *https://www.paho.org/es/temas/demencia*. Available at: Organización Mundial de la Salud (Accessed: 27 October 2023).

Orozco-Barajas, M. *et al.* (2022a) 'PSEN1 c.1292C<A Variant and Early-Onset Alzheimer's Disease: A Scoping Review', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. Available at: https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.860529.

Orozco-Barajas, M. *et al.* (2022b) 'PSEN1 c.1292C<A Variant and Early-Onset Alzheimer's Disease: A Scoping Review', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. Available at: https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.860529.

Padilla-Cristerna, M.L. (2019) *La mutación A431E en PSEN1, altera la regulación de la expresión génica mediada por miRNAs en células precursoras neurales derivadas del epitelio olfatorio*. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

Parker, J. *et al.* (2019) 'Homozygosity for the A431E mutation in PSEN1 presenting with a relatively aggressive phenotype', *Neuroscience Letters*, 699, pp. 195–198. Available at: https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.01.047.

Pedroza, P. *et al.* (2022) 'Global and regional spending on dementia care from 2000–2019 and expected future health spending scenarios from 2020–2050: An economic modelling exercise', *eClinicalMedicine*, 45, p. 101337. Available at: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101337.

Pennington, P.R. *et al.* (2011) 'Alzheimer disease-related presenilin-1 variants exert distinct effects on monoamine oxidase-A activity in vitro', *Journal of Neural Transmission*, 118(7), pp. 987–995. Available at: https://doi.org/10.1007/s00702-011-0616-7.

Pilotto, A., Padovani, A. and Borroni, B. (2013) 'Clinical, Biological, and Imaging Features of Monogenic Alzheimer's Disease', *BioMed Research International*, 2013, pp. 1–9. Available at: https://doi.org/10.1155/2013/689591.

Portelius, E. *et al.* (2010) 'Distinct cerebrospinal fluid amyloid β peptide signatures in sporadic and PSEN1A431E-associated familial Alzheimer's disease', *Molecular Neurodegeneration*, 5(1), p. 2. Available at: https://doi.org/10.1186/1750-1326-5-2.

Querfurth, H.W. and LaFerla, F.M. (2010) 'Alzheimer's Disease', *New England Journal of Medicine*, 362(4), pp. 329–344. Available at: https://doi.org/10.1056/NEJMra0909142.

Ringman, J.M. (2004) 'Female preclinical presenilin-1 mutation carriers unaware of their genetic status have higher levels of depression than their non-mutation carrying kin', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(3), pp. 500–502. Available at: https://doi.org/10.1136/jnnp.2002.005025.

Ringman, J.M. *et al.* (2005) 'Neuropsychological function in nondemented carriers of presenilin-1 mutations', *Neurology*, 65(4), pp. 552–558. Available at: https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172919.50001.d6.

Ringman, J.M. *et al.* (2016) 'Neuropathology of Autosomal Dominant Alzheimer Disease in the National Alzheimer Coordinating Center Database', *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 75(3), pp. 284–290. Available at: https://doi.org/10.1093/jnen/nlv028.

Ríos-Flórez, J.A., Medina-Vera, T.M. and Gómez-López, D. (2017) 'Memoria declarativa y reconocimiento de emociones en la enfermedad de Alzheimer', *Revista de Psicología Universidad de Antioquia*, 9(2), pp. 27–45. Available at: https://doi.org/10.17533/udea.rp.v9n2a03.

Rochín-Hernández, L.J. *et al.* (2024) 'Mesenchymal Stem Cells from Familial Alzheimer's Patients Express MicroRNA Differently', *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), p. 1580. Available at: https://doi.org/10.3390/ijms25031580.

Rogaeva, E.A. *et al.* (2001) 'Screening for PS1 mutations in a referral-based series of AD cases: 21 Novel mutations', *Neurology*, 57(4), pp. 621–625. Available at: https://doi.org/10.1212/WNL.57.4.621.

Rojas-Cortéz, L.A. (2021) *Caracterización de las funciones del factor de transcripción FOXO1 asociadas a la remodelación del tejido conectivo gingival: implicancias en el envejecimiento*. PhD. Pontificia Universidad Católica de Chile. Available at: https://repositorio.uc.cl/server/api/core/bitstreams/19409cb1-7cea-424d-b92d-a762d5f372c8/content (Accessed: 2 November 2023).

Santos-Mandujano, R.A. *et al.* (2020) 'Clinical Association of White Matter Hyperintensities Localization in a Mexican Family with Spastic Paraparesis Carrying the PSEN1 A431E Mutation', *Journal of Alzheimer's Disease*, 73(3), pp. 1075–1083. Available at: https://doi.org/10.3233/JAD-190978.

van Scheppingen, J. *et al.* (2018) 'miR147b: A novel key regulator of interleukin 1 beta-mediated inflammation in human astrocytes', *Glia*, 66(5), pp. 1082–1097. Available at: https://doi.org/10.1002/glia.23302.

Schwarzenbach, H. *et al.* (2014) 'Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer', *Nature Reviews Clinical Oncology*, 11(3), pp. 145–156. Available at: https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.5.

Secretaría de Salud (2021) *Enfermedad de Alzheimer, demencia más común que afecta a personas adultas mayores*, *https://www.gob.mx/salud/es/articulos/enfermedad-de-alzheimer-demencia-mas-comun-que-afecta-a-personas-adultas-mayores?idiom=es*.

Sedlakova, Z. *et al.* (2023) 'Alzheimer 's disease identification from 3D SPECT brain scans by variational analysis', *Biomedical Signal Processing and Control*, 80, p. 104385. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bspc.2022.104385.

Sigafoos, A.N., Paradise, B.D. and Fernandez-Zapico, M.E. (2021) 'Hedgehog/GLI Signaling Pathway: Transduction, Regulation, and Implications for Disease', *Cancers*, 13(14), p. 3410. Available at: https://doi.org/10.3390/cancers13143410.

Song, T. *et al.* (2021) 'Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies', *Ageing Research Reviews*, 72, p. 101503. Available at: https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101503.

Soosman, S.K. *et al.* (2016) 'Widespread white matter and conduction defects in PSEN1-related spastic paraparesis', *Neurobiology of Aging*, 47, pp. 201–209. Available at: https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.030.

Sumrall, W., Sumrall, R. and Doss, D. (2016) 'A Review of Memory Theory', *International Journal of Humanities and Social Sciences*, 6(5).

Sun, B. *et al.* (2021) 'Prognostic value of microRNA-4521 in non-small cell lung cancer and its regulatory effect on tumor progression', *Open Medicine*, 16(1), pp. 1150–1159. Available at: https://doi.org/10.1515/med-2021-0312.

Sun, L. *et al.* (2017) 'Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the in vitro production of Aβ42 and Aβ40 peptides by γ-secretase', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(4). Available at: https://doi.org/10.1073/pnas.1618657114.

Sun, T. *et al.* (2022) 'miR-30a-5p induces Aβ production via inhibiting the nonamyloidogenic pathway in Alzheimer's disease', *Pharmacological Research*, 178, p. 106153. Available at: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106153.

Tang, Z.-B. *et al.* (2022) 'LncRNA RMRP accelerates autophagy-mediated neurons apoptosis through miR-3142/TRIB3 signaling axis in alzheimer's disease', *Brain Research*, 1785, p. 147884. Available at: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.147884.

Tellechea, P. *et al.* (2018) 'Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y de inicio tardío: ¿son la misma entidad?', *Neurología*, 33(4), pp. 244–253. Available at: https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.08.002.

Valipour, B. *et al.* (2024) 'Improvement of spatial learning and memory deficits by intranasal administration of human olfactory ecto-mesenchymal stem cells in an Alzheimer's disease rat model', *Brain Research*, 1828, p. 148764. Available at: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.148764.

Valotassiou, V. *et al.* (2018) 'SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease', *Annals of Nuclear Medicine*, 32(9), pp. 583–593. Available at: https://doi.org/10.1007/s12149-018-1292-6.

Vimalraj, S. and Selvamurugan, N. (2012) 'MicroRNAs: Synthesis, Gene Regulation and Osteoblast Differentiation', *Current issues in molecular biology*, 15, pp. 7–18. Available at: https://www.researchgate.net/publication/224951068_MicroRNAs_Synthesis_Gene_Regulation_and_Osteoblast_Differentiation (Accessed: 7 November 2023).

Visanji, N.P. *et al.* (2013) 'The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future', *Acta Neuropathologica Communications*, 1(1), p. 2. Available at: https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-2.

Wardlaw, J.M., Valdés Hernández, M.C. and Muñoz-Maniega, S. (2015) 'What are White Matter Hyperintensities Made of?', *Journal of the American Heart Association*, 4(6). Available at: https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001140.

Wattmo, C., Minthon, L. and Wallin, Å.K. (2016) 'Mild versus moderate stages of Alzheimer's disease: three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy', *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1), p. 7. Available at: https://doi.org/10.1186/s13195-016-0174-1.

Wood, P.L. (2023) 'Failure of current Alzheimer's disease hypotheses', *Aging US*, 15(13).

World Healh Organization (2023) *Estadísticas de mortalidad y morbilidad CIE-11 Alzheimer*.

Wu, H.Z.Y. *et al.* (2020) 'Differential blood miRNA expression in brain amyloid imaging-defined Alzheimer's disease and controls', *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), p. 59. Available at: https://doi.org/10.1186/s13195-020-00627-0.

Xiao, X. *et al.* (2021) 'APP, PSEN1, and PSEN2 Variants in Alzheimer's Disease: Systematic Re-evaluation According to ACMG Guidelines', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. Available at: https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.695808.

Yagi, T. *et al.* (2011) 'Modeling familial Alzheimer's disease with induced pluripotent stem cells', *Human Molecular Genetics*, 20(23), pp. 4530–4539. Available at: https://doi.org/10.1093/hmg/ddr394.

Yescas, P. *et al.* (2006) 'Founder effect for the Ala431Glu mutation of the presenilin 1 gene causing early-onset Alzheimer's disease in Mexican families', *Neurogenetics*, 7(3), pp. 195–200. Available at: https://doi.org/10.1007/s10048-006-0043-3.

Yiannopoulou, K.G. and Papageorgiou, S.G. (2020) 'Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update', *Journal of Central Nervous System Disease*, 12, p. 117957352090739. Available at: https://doi.org/10.1177/1179573520907397.

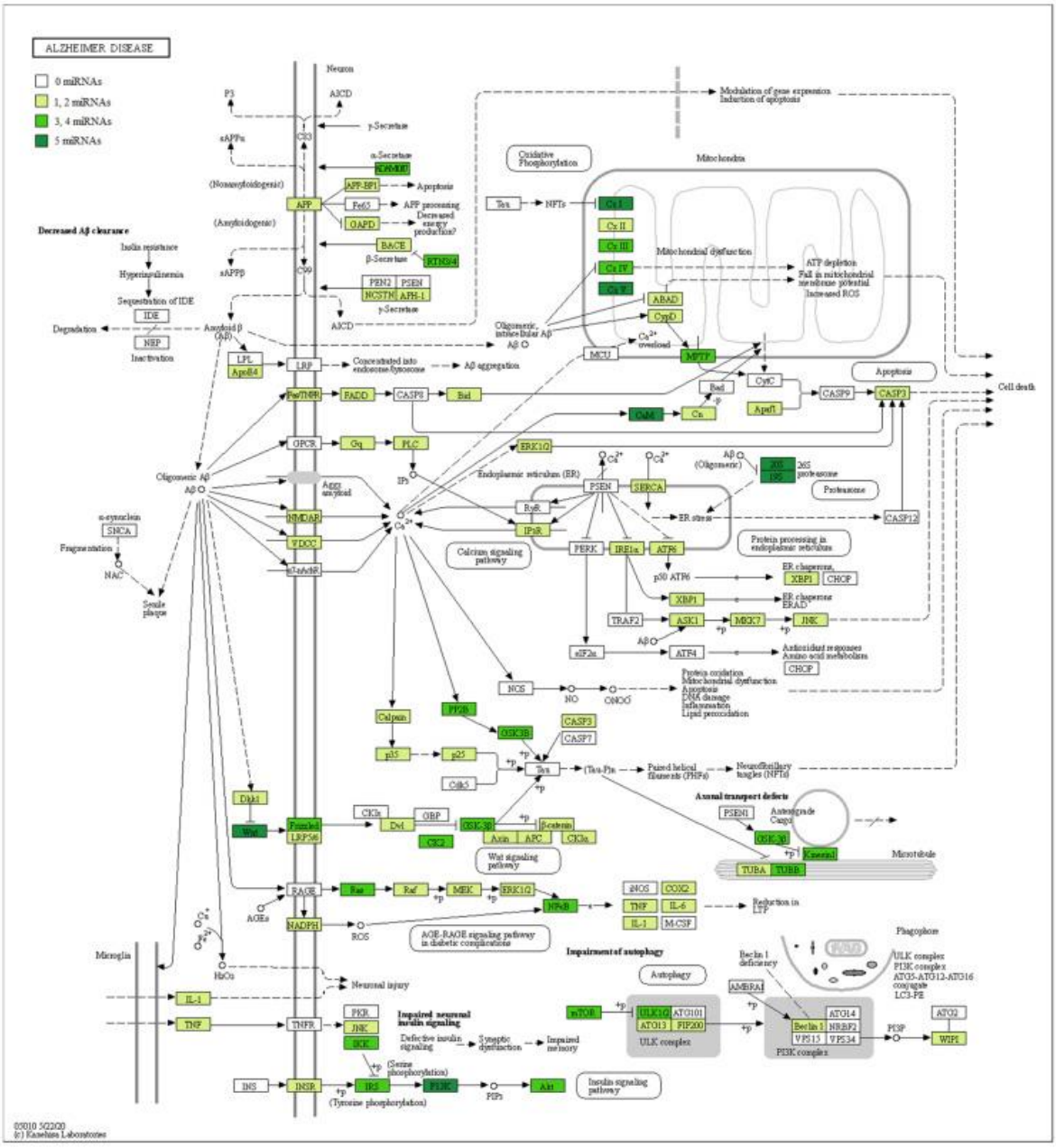
Yukiko Hori and Taisuke Tomita (2019) ‘Amyloid β in Alzheimer’s Disease’, *Front Line of Neurodegenerative Diseases Research*, 3. Available at: https://labchem-wako.fujifilm.com/europe/wako-blog/020665.html (Accessed: 13 October 2023).

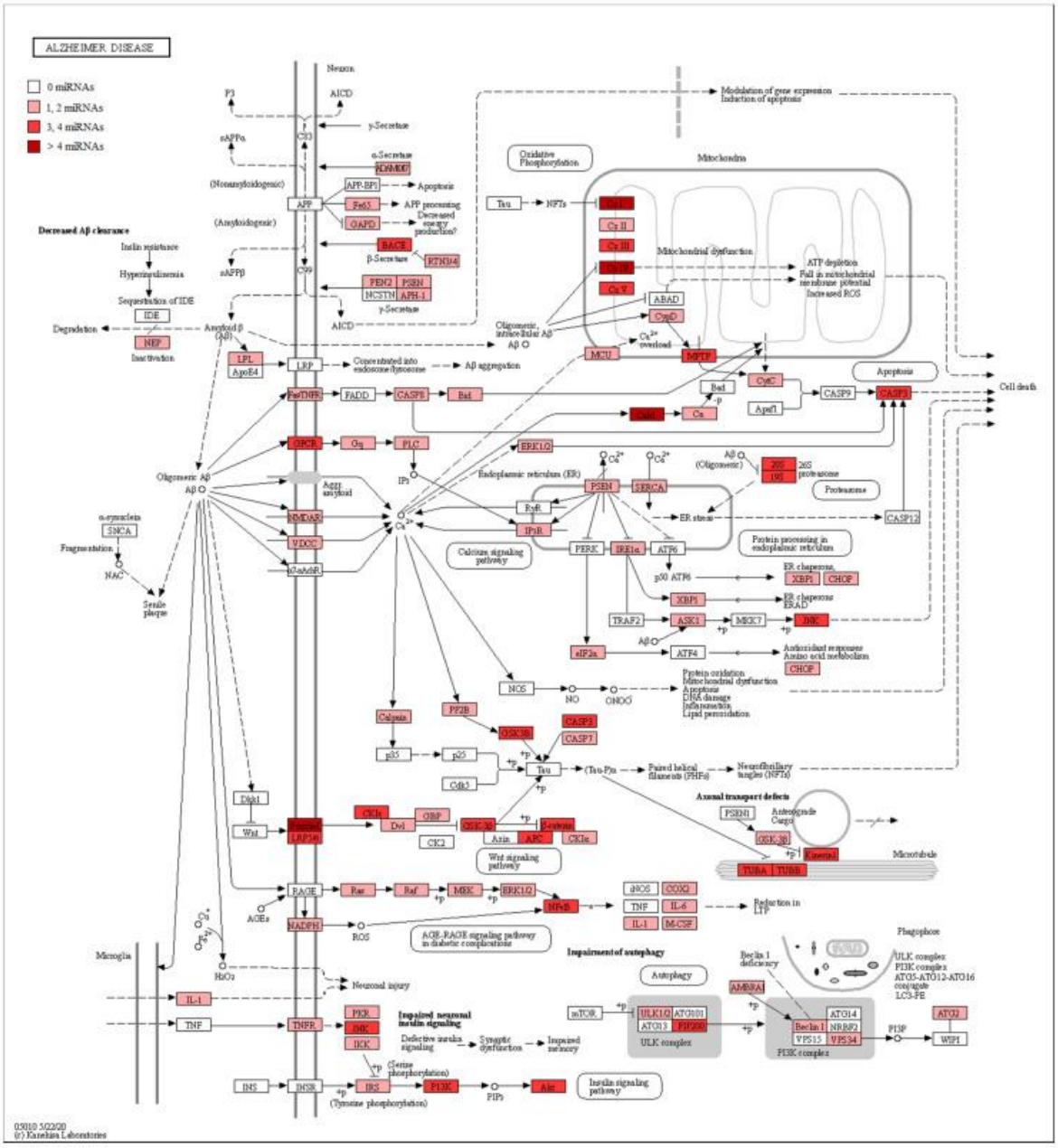
Zhao, J.L. and Starczynowski, D.T. (2014) ‘Role of microRNA-146a in normal and malignant hematopoietic stem cell function’, *Frontiers in Genetics*, 5. Available at: https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00219.

Zhao, Y., Alexandrov, P.N. and Lukiw, W.J. (2016) ‘Anti-microRNAs as Novel Therapeutic Agents in the Clinical Management of Alzheimer’s Disease’, *Frontiers in Neuroscience*, 10. Available at: https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00059.

9. ANEXOS

ANEXO I. Figuras sobre la regulación génica y rutas en KEGG


ALZHEIMER DISEASE
0 miRNAs
1, 2 miRNAs
3, 4 miRNAs
5 miRNAs
Neuron
Microglia
Mitochondria
Oxidative Phosphorylation
Mitochondrial dysfunction
Cell death
Apoptosis
Proteasome
Calcium signaling pathway
Wnt signaling pathway
Autophagy
Impairment of autophagy
Impaired neuronal insulin signaling
Insulin signaling pathway
Axonal transport defects
Protein processing in endoplasmic reticulum
Phagophore
ULK complex
PI3K complex
Microtubule
Neuronal injury
Reduction in LTP
Decreased Aβ clearance
Hyperinsulinemia
Insulin resistance
Degradation
Inactivation
Fragmentation
Senile plaque
Endoplasmic reticulum (ER)
ER stress
Paired helical filaments (PHFs)
Neurofibrillary tangles (NFTs)
Inflammation
Lipid peroxidation
Synaptic dysfunction
Impaired memory
Defective insulin signaling
Beclin 1 deficiency
Modulation of gene expression
Induction of apoptosis
Mitochondrial membrane potential
Increased ROS
ATP depletion
Oligomeric, intracellular Aβ
Concentrated into endosome/lysosome
Aβ aggregation
Amyloid β (Aβ)
Oligomeric Aβ
Axonal amyloid
Neurite dystrophy
Amino acid metabolism
Antioxidant responses
Protein oxidation
DNA damage
Axonal transport defects
Anterograde Cargo
Kinesin
Paired helical filaments (PHFs)
Neurofibrillary tangles (NFTs)
Reduction in LTP
Phagophore
ULK complex
PI3K complex
ATG5-ATG12-ATG16 conjugate
LC3-PE
Beclin 1 deficiency
Impaired neuronal insulin signaling
Defective insulin signaling
Synaptic dysfunction
Impaired memory
Insulin signaling pathway
Autophagy
Neurite dystrophy
Inflammation
Lipid peroxidation
Protein oxidation
DNA damage
Mitochondrial dysfunction
Apoptosis
Cell death
Reduction in LTP
Paired helical filaments (PHFs)
Neurofibrillary tangles (NFTs)
Axonal transport defects
Impairment of autophagy



Vía de la EA con los genes diana de los miRNAs regulados a la baja resaltados. El esquema representa la vía de la EA en KEGG. La escala roja representa las proteínas codificadas por genes conocidos como dianas de miRNAs regulados a la baja. Un color más oscuro, indica un mayor número de miRNAs que se dirigen a los genes que codifican esa proteína específica. Si la proteína es blanca, ningún miRNA se dirige al gen. En concreto, dado que los miRNAs están regulados a la baja en nuestro análisis, podemos esperar que estos genes estén regulados al alza (Gugliandolo *et al.*, 2020).