



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ACTUALIZACIÓN DEL ROL DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN EL DESARROLLO  
DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO  
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTOR: MARCELO GONZÁLEZ LEIVA  
PROFESOR GUÍA: DRA. LIC. BIOL. MARGARITA GUTIÉRREZ CABRERA**

**TALCA – CHILE  
2022**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023



***Dedicatoria***

*A mi familia, en especial a mis padres, que con mucho esfuerzo lograron dar a mi hermana y a mi lo suficiente para cumplir nuestras metas.*

### ***Agradecimientos***

*A todos los docentes de la Universidad de Talca, en especial a mi profesora guía, la Dra. Margarita Gutiérrez, y a la Escuela de Tecnología Médica, que a lo largo de estos años han contribuido a ser el profesional que hoy soy.*

*A todos mis amigos y conocidos, los cuales me acompañaron en este proceso y amenizaron mi instancia universitaria.*

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
1. <b>OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>11</b>
2. <b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>11</b>
<b>METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA.....</b>	<b>12</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>13</b>
<b>1.    ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.....</b>	<b>13</b>
<b>2.    ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA) .....</b>	<b>17</b>
2.1. <b>EPIDEMIOLOGÍA .....</b>	<b>17</b>
2.2. <b>FISIOPATOLOGÍA .....</b>	<b>19</b>
2.3. <b>NUEVOS TRATAMIENTOS.....</b>	<b>24</b>
<b>3.    ESTRÉS OXIDATIVO Y ALZHEIMER.....</b>	<b>27</b>
3.1. <b>ESTRÉS OXIDATIVO .....</b>	<b>27</b>
3.2. <b>DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL.....</b>	<b>31</b>
3.3. <b>NEUROINFLAMACIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>4.    OXIDACIÓN DE BIOMOLÉCULAS .....</b>	<b>35</b>
4.1. <b>PEROXIDACIÓN LIPÍDICA.....</b>	<b>35</b>
4.2. <b>OXIDACIÓN PROTEÍNICA .....</b>	<b>38</b>
4.3. <b>GLICOXIDACIÓN .....</b>	<b>39</b>
4.4. <b>OXIDACIÓN DEL ADN.....</b>	<b>41</b>
<b>5.    USO DE ANTIOXIDANTES COMO TERAPIA .....</b>	<b>44</b>

5.1. VITAMINAS SOLUBLES EN GRASA .....	44
5.2. ESTRÓGENO .....	47
5.3. COMPUESTOS POLIFENÓLICOS.....	50
5.4. CAROTENOIDES .....	52
5.5. COMPUESTOS SINTÉTICOS .....	55
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>57</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>59</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> GRUPO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.....	<b>14</b>
<b>Tabla 2:</b> PRINCIPALES TRATAMIENTOS CONTRA LA EA .....	<b>25</b>
<b>Tabla 3:</b> MECANISMO ANTIOXIDANTE DE LOS CAROTENOIDES.....	<b>54</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Fig. 1:</b> ESQUEMATIZACIÓN DE LA PATOGÉNESIS DE LA VÍA AMILOIDOGÉNICA. ....	<b>21</b>
<b>Fig. 2:</b> RELACIÓN ENTRE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y LA NEUROINFLAMACIÓN .....	<b>33</b>
<b>Fig. 3:</b> FASE DE INICIACIÓN DE LA PEROXIDACIÓN LIPÍDICA NEURONAL. ....	<b>36</b>
<b>Fig. 4:</b> FASE DE PROPAGACIÓN DE LA PEROXIDACIÓN LIPÍDICA NEURONAL .....	<b>37</b>
<b>Fig. 5:</b> ESQUEMATIZACIÓN DE LA REACCIÓN DE MILLARD.....	<b>40</b>
<b>Fig. 6:</b> ESQUEMATIZACIÓN DE LA OXIDACIÓN DEL ADN NEURONAL Y MITOCONDRIAL .....	<b>42</b>
<b>Fig. 7:</b> ESTRUCTURA QUÍMICA DE LAS VITAMINAS CON CAPACIDAD ANTIOXIDANTE .....	<b>45</b>
<b>Fig. 8:</b> ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS ESTRÓGENOS .....	<b>48</b>
<b>Fig. 9:</b> COMPARACIÓN ESTRUCTURAL ENTRE EL ESTRADIOL Y EL RESVERATROL .....	<b>49</b>
<b>Fig.10:</b> ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE LOS CURCUMINOIDES. ....	<b>50</b>
<b>Fig. 11:</b> HIBRIDACIÓN ENTRE LA CUMARINA Y LA HIDROXIPYRIDINONA.....	<b>55</b>

## RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa que ha captado la atención de la ciencia moderna debido a la gran cantidad de afectados, su inconclusa etiopatogenia, sintomatología inespecífica y la ausencia de un tratamiento efectivo. La literatura actual indica que el estrés oxidativo, dado por la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ERO) en la disfunción mitocondrial y la neuroinflamación, contribuye a la patogenia y cronicidad de la EA al promover la oxidación de biomoléculas membranales (como lípidos, glicoproteínas, proteínas transmembrana, etc.) y no membranales (como el ADN), causando daños irreparables en las células del cerebro, desencadenando en disfunción sináptica y muerte neuronal. Los mecanismos de neurodegeneración más mencionados son la autofagia, apoptosis y ferroptosis. Sin embargo, se han propuesto nuevos mecanismos, como lo son la necroptosis y el parthanatos. Con respecto a lo anterior, el estudio del estrés oxidativo y su inhibición se ha postulado como posible candidato para la terapia profiláctica contra la EA. Dentro de los antioxidantes más mencionados se encuentran las vitaminas (C, D y E), polifenoles, carotenoides y ciertas hormonas sexuales, como el estrógeno. Estudios recientes indicarían que ninguna de estas moléculas, por sí sola, lograrían ejercer un rol terapéutico en la EA, por lo que la comunidad científica estaría enfocada en la síntesis de moléculas con capacidad antioxidante. Los resultados recientes demostrarían un rápido efecto neuroprotector en etapas tempranas de los ensayos clínicos, por lo que actualmente los compuestos sintéticos serían la principal opción terapéutica contra la enfermedad. Es importante darle importancia y protagonismo al estrés oxidativo en la prevención, detección y manejo de pacientes con EA, ya que su estudio puede ser de gran utilidad para disminuir la incidencia y prevalencia de la patología, por lo que es necesario seguir actualizando y revisando la literatura que incluya la relación entre la EA y el estrés oxidativo.

**Palabras claves:** Enfermedad de Alzheimer (EA), estrés oxidativo, antioxidantes, especies reactivas de oxígeno (ERO), biomoléculas neuronales.

## INTRODUCCIÓN

El Alzheimer o Enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia y se describe como un trastorno neurodegenerativo, clínicamente caracterizado por una pérdida progresiva de las funciones cognitivas (como lo son la memoria, el lenguaje y las habilidades sociales) y alteraciones en las capacidades motrices.

Desde el punto de vista anatómico, se observa una reducción significativa de la masa cerebral a causa del aumento de la muerte neuronal, particularmente del hipocampo, región del cerebro altamente relacionada con la memoria y orientación espacial. La etiología de esta pérdida del tejido nervioso es compleja y multifactorial, sin embargo, tiene la peculiaridad de la aparición patológica de placas seniles, compuestas principalmente por el péptido  $\beta$ -Amiloide rodeado de neuritas distróficas, y de ovillos neurofibrilares (NFTs, por sus siglas en inglés *Neurofibrillary tangles*), compuestas por proteínas tau hiperfosforiladas.

En la actualidad, alrededor de 50 millones de individuos padecen demencia en todo el mundo, y se espera que este número se triplique para el año 2050 (1). En relación con esto, y producto de que el porcentaje de la población adulto mayor es considerablemente más alta que en décadas anteriores, el número de personas con trastornos neurodegenerativos (y en particular la EA) aumenta rápidamente, por lo que el estudio de la prevención, causalidad, diagnóstico y manejo de esta patología es uno de los principales objetivos de la biomedicina en los últimos años.

El envejecimiento es un proceso biológico, irreversible, deletéreo y natural de todo ser vivo, y es producto de la interacción de la genética del individuo y el ambiente en el que se desenvuelve. Se han postulado múltiples teorías para explicar la naturaleza de este fenómeno, pero actualmente la senescencia celular se asocia a la desorganización celular

provocada por el estrés oxidativo, que, a su vez, es causado por especies reactivas de oxígeno (ERO) y otros radicales libres (RL) generados secundaria e incontrolablemente durante el metabolismo aerobio y otros procesos biológicos.

Se ha notificado que la oxidación de biomoléculas de células neuronales, sobre todo aquellas que se encuentran en la membrana, conduce a alteraciones a nivel del tejido nervioso, habiendo una estrecha relación entre este fenómeno metabólico y la muerte celular, la neuroinflamación y el acúmulo de sustancias nocivas para el cerebro, contribuyendo al desarrollo y progresión de la EA. Por lo tanto, estudios sugieren que el uso de antioxidantes es útil para prevenir, disminuir o retardar la aparición de la sintomatología en individuos sanos. De este modo, el presente trabajo busca profundizar y actualizar conocimientos acerca del protagonismo que ejerce el estrés oxidativo en la neurodegeneración y desarrollo de la EA, y como el uso de antioxidantes puede ser utilizado como método preventivo frente a esta patología.

## **OBJETIVOS**

### **1. OBJETIVO GENERAL**

Indagar en la literatura actualizada la función que cumple el estrés oxidativo en el desarrollo y progresión de la Enfermedad de Alzheimer.

### **2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

2.1. Reconocer la relación entre el estrés oxidativo y las alteraciones neurológicas.

2.2. Identificar los mecanismos de oxidación de las biomoléculas neuronales y su relación con la EA.

2.3. Buscar evidencias que permitan establecer si los antioxidantes son una opción preventiva para el desarrollo del Alzheimer.

## METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

La presente revisión está basada y fundamentada en una búsqueda bibliográfica de revistas científicas que se encuentran en la base de datos PubMed, Web Of Science, SciELO y otras. Para la búsqueda de información, se utilizó el término “*Alzheimer*” en combinación con las siguientes palabras: *oxidative stress, estrés oxidativo neurodegeneration, antioxidants, antioxidantes, pathophysiology, fisiopatología, epidemiology, epidemiología, mortality, biomolecules, treatment, reactive oxygen species y/o ROS, especies reactivas de oxígeno y/o ERO, dementia, neurodegenerative diseases y treatments*. Tales términos debían aparecer en el título, resumen y/o palabras clave del documento. En situaciones particulares, en la búsqueda se utilizaron las palabras claves por sí solas, para así obtener un fundamento más detallado.

Para el proceso de búsqueda se utilizarán los siguientes criterios: a) criterios de inclusión: las publicaciones utilizadas serán únicamente artículos publicados en revistas que se encuentren en la base de datos anteriormente mencionadas, escritos en español o inglés y publicados en los últimos once años (2011-2022). b) criterios de exclusión: no serán válidos informes de casos clínicos y artículos de investigación en idiomas que no sean el español o inglés. Además, los documentos que una fecha de publicación anterior al año 2011 serán excluidos, a excepción de ciertos documentos necesarios para el análisis de la historia de esta patología (estos documentos deben ser posteriores al año 2001).

El listado bibliográfico utilizado se recopiló, organizó y citó con la ayuda del sistema informático EndNote, de manera que cada párrafo, según corresponda, contuviera la/s referencias mencionadas bajo la norma de citación estilo Vancouver.

## MARCO TEÓRICO

### 1. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Se entiende por enfermedades neurodegenerativas a los trastornos que afectan al sistema nervioso central (SNC), representados con una pérdida progresiva del tejido neuronal, alterando permanentemente ciertas funciones específicas del cerebro. En este sentido, las manifestaciones clínicas del padecimiento serán de acuerdo con el área anatómica lesionada, siendo la demencia el síntoma predominante de este grupo de patologías. Las enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la demencia y que están clasificadas en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) incluyen: Enfermedad de Alzheimer (EA), Enfermedad de Parkinson (EP), Enfermedad de Pick, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, entre otras. (2-4)

Los trastornos neurodegenerativos, en términos generales, pueden clasificarse según sus presentaciones clínicas, sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan características que no son propias de una patología, y constantemente presentan manifestaciones mixtas. Por esta razón, como indica la Tabla 1, la agrupación estándar categoriza los trastornos según la evaluación neuropatológica del tejido nervioso, donde se reconoce el agregado de proteínas y el área anatómica del cerebro vulnerada. (5-7)

Dentro de los agregados patológicos más comunes, ordenados según su frecuencia, encontramos la amiloidosis, tauopatías,  $\alpha$ -sinucleinopatías y proteinopatías de respuesta de transactivación a la proteína de unión al ADN 43 (TDP-43). A su vez, las áreas cerebrales más comúnmente vulneradas son la corteza cerebral, el bulbo olfatorio y el cerebelo. (5,7)

**Tabla 1: GRUPO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

<b>Grupo</b>	<b>Enfermedad neurodegenerativa</b>	<b>Agregado de proteínas</b>	<b>Vulnerabilidad anatómica principal</b>
<b>Amiloidosis</b>	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	PrP	Corteza cerebral, Tálamo, Cerebelo.
	Enfermedad de Alzheimer	A $\beta$ 3R + 4R tau	Cerebro basal anterior, Lóbulo frontal y temporal, Estructuras límbicas, Bulbo olfatorio.
<b>Tauopatías</b>	Enfermedad de Pick	3R tau	Cerebro basal anterior, Lóbulo frontal y temporal, Estructuras límbicas, Cuerpo Estriado.
<b>Sinucleinopatías</b>	Enfermedad de Parkinson	$\alpha$ -sinucleína	Amígdala, Corteza cerebral, Núcleo motor dorsal, Hipocampo (CA2), Bulbo olfatorio.
<b>Proteinopatías TDP-43</b>	Degeneración lobar frontotemporal	TDP-43	Cortezas frontales y temporales, Ganglios basales.

Tomado y adaptado de Dugger BN, Dickson DW., 2017. (5)



Los amiloides son proteínas fibrosas insolubles que tienen características estructurales específicas, incluida una estructura secundaria rica en láminas  $\beta$ . La amiloidosis más común es un producto proteolítico de la proteína precursora de amiloide (APP), y se denomina péptido  $\beta$ -Amiloide o péptido  $A\beta$ . Por otro lado, la proteína tau forma parte de una familia de proteínas asociadas a microtúbulos (MAPs), que se expresa principalmente en neuronas y da lugar a una red que permite el tránsito de moléculas que circulan entre el soma y el terminal sináptico. Esta proteína tiene múltiples isoformas, siendo las isoformas 3R y 4R los de mayor importancia clínica. En individuos normales, ambas isoformas se encuentran en concentraciones similares en el cerebro, mientras que en pacientes neuropatológicos existe un desequilibrio. Por ejemplo, en la Enfermedad de Pick, las isoformas se encuentran en cantidades desiguales, donde predomina la isoforma 3R. (6,8–10)

La  $\alpha$ -sinucleína es una proteína de 140 aminoácidos que desempeña un papel en el tráfico de vesículas sinápticas. Tiene la capacidad de agregarse dentro de las neuronas y la glía, y es el principal componente de los cuerpos de Lewy, inclusiones neuronales que se encuentran en una variedad de síndromes neurodegenerativos, como la Enfermedad de Parkinson (EP). Finalmente, TDP-43 es normalmente una proteína nuclear, pero en enfermedades neurodegenerativas, forma cuerpos de inclusión en el citoplasma y el núcleo, alterando los procesos celulares. (4,5)

La neuropatología más frecuente es la Enfermedad de Alzheimer (EA), la cual forma aproximadamente el 60% de los diagnósticos de pacientes que cursan demencia. La EA está catalogada como una amiloidosis, sin embargo, presenta una proteinopatía mixta que incluye la presencia tanto de depósitos de péptidos  $\beta$ -Amiloides, como de inclusiones de tau neuronales (es decir, NFT). Cabe destacar que la taupatía en la EA es considerada secundaria al metabolismo del amiloide anormal, es decir, que los depósitos del péptido  $A\beta$  preceden los depósitos de la proteína tau, sin embargo, aún no existe certeza de cual proteinopatía da origen a la otra. (6,8)

Usualmente, la presencia de cúmulos de péptido A $\beta$  en el cerebro se considera como una característica exclusiva de la EA, no obstante, se han encontrado abundancia de estos depósitos en otros trastornos neurodegenerativos, especialmente en aquellos individuos que portan factores de riesgo genético para la EA. Además, algunas personas con EA tienen NFT y no placas amiloides (denominado como "taupatía primaria relacionada con la edad"), por lo que la presencia de inclusiones proteínicas de péptido A $\beta$  en el cerebro no siempre son criterio diagnóstico de la EA. Del mismo modo, la ausencia de placas amiloides no es un signo excluyente de la EA. (11,12)

Por otro lado, el área cerebral más comúnmente vulnerada por la EA es el hipocampo, pero alrededor del 20% de los pacientes que cursan EA presenta esta región intacta, habiendo alteraciones en otras secciones, como lo son el lóbulo límbico, bulbo olfatorio, áreas neocorticales de orden superior, etc. Por lo tanto, en la actualidad los trastornos neurodegenerativos, y en particular la EA, no tienen una precisión diagnóstica, siendo necesario seguir actualizando y estableciendo nuevos criterios para el diagnóstico de la patología. (5,13)

## **2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)**

El psiquiatra y neuropatólogo Aloysius (Alois) Alzheimer conoció por primera vez a la paciente Auguste D. en 1901, describiéndola como una mujer de 50 años que padecía una enfermedad inusual y progresiva con manifestaciones clínicas como paranoia, agresión, confusión y pérdida de memoria. Posterior a su muerte, Alzheimer observó en la autopsia del cerebro un encogimiento y depósitos anormales, a los que llamó “placas y ovillos neurofibrilares”. Sin embargo, el término "Enfermedad de Alzheimer" no fue utilizado hasta el año 1908 por Emil Kraepelin, colega de Alzheimer. (14,15)

### **2.1. EPIDEMIOLOGÍA**

La EA es la principal causa de demencia entre los adultos mayores (salvo en los japoneses, donde predomina la demencia vascular), y la incidencia aumenta con la edad. Producto de que el envejecimiento de la población es un fenómeno mundial, y se espera que al año 2030 el número de individuos mayores a 65 años aumente a casi mil millones, se estima que la cantidad de pacientes diagnosticados con EA aumente considerablemente, planteando grandes desafíos para la Salud Pública. Sin embargo, estudios han demostrado convincentemente que la incidencia de la demencia, y en particular el Alzheimer, ha disminuido significativamente ( $p < 0,001$ ) entre el año 2000 y 2012, atribuyéndose al aumento de aproximadamente un año en los niveles de enseñanza e incremento del acceso de educación entre las cohortes, sobre todo en países sub y en vías de desarrollo. (16–18)

Los factores de riesgo para padecer esta enfermedad se pueden dividir en dos grupos: factores de riesgo (FR) no modificables y modificables. a) FR no modificables, encontramos a la predisposición genética (presencia del alelo  $\epsilon 4$  del gen APOE), antecedente familiar de demencia, edad avanzada, traumatismos craneoencefálicos, etc. b) FR modificables,

encontramos al riesgo vascular (hipertensión, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y tabaquismo), consumo de alcohol, obesidad, bajo nivel educativo, etc. (19)

Los datos sugieren que casi dos tercios de las personas diagnosticadas con EA son mujeres. Esto se asocia a que, entre los adultos mayores, sobreviven más mujeres que hombres. También podría influir ámbitos bioquímicos (como la presencia de hormonas sexuales, específicamente del estrógeno y el estradiol), la diferencia anatómica y funcional del cerebro, factores genéticos, etc. Estudios previos han informado que las mujeres tienen una concentración  $A\beta$  más alta en líquido cefalorraquídeo (LCR) y se ha demostrado clínicamente que la exposición a estrógenos de por vida se ha asociado con un mejor rendimiento cognitivo y un menor riesgo de EA, por lo que la disminución de esta hormona en la etapa postmenopáusica sin terapia de reemplazo hormonal en la edad adulta se asocia con un mayor riesgo de demencia y atrofia cerebral. (16,20,21)

De igual manera, la prevalencia aumenta con la edad, estimándose unos valores que rodean el 30% en pacientes de 90 años, y entre 0,6% y 1% en pacientes de 65-69 años. La EA de inicio temprano, es decir, en individuos menores de 60 años, es poco frecuente, representando entre el 1% al 3% del total de casos. (22)

Producto de que la EA actualmente no tiene cura y sus tratamientos se fundamentan en aumentar la calidad y prolongar el tiempo de vida de estos pacientes, la duración es muy variable, sin embargo, la sobrevivencia promedio es de 7 a 8 años. El riesgo de muerte después del diagnóstico de la EA podría aumentar según las características sociodemográficas y comorbilidades del individuo, sin embargo, los hallazgos han sido poco convincentes y contradictorios. (22,23)

Rajamaki et al. demostró que los individuos diagnosticados con la EA presentan una mayor tasa de mortalidad y que este es el factor principal que afecta la supervivencia, y que las comorbilidades disminuyen aún más la supervivencia en personas con la EA. Por tanto, un manejo adecuado de las comorbilidades podría no solo prolongar la supervivencia, sino que también aumentar la calidad de vida de estos pacientes. (23)

En Chile, la EA y otras demencias forman parte del programa de Garantías Explícitas en Salud (GES) desde el año 2019, en respuesta al aumento de la prevalencia de este tipo de patologías, cuyo objetivo gubernamental es garantizar una atención adecuada y oportuna a los cerca de 220.000 pacientes chilenos/as afectados/as con algún tipo de demencia. (24)

## **2.2. FISIOPATOLOGÍA**

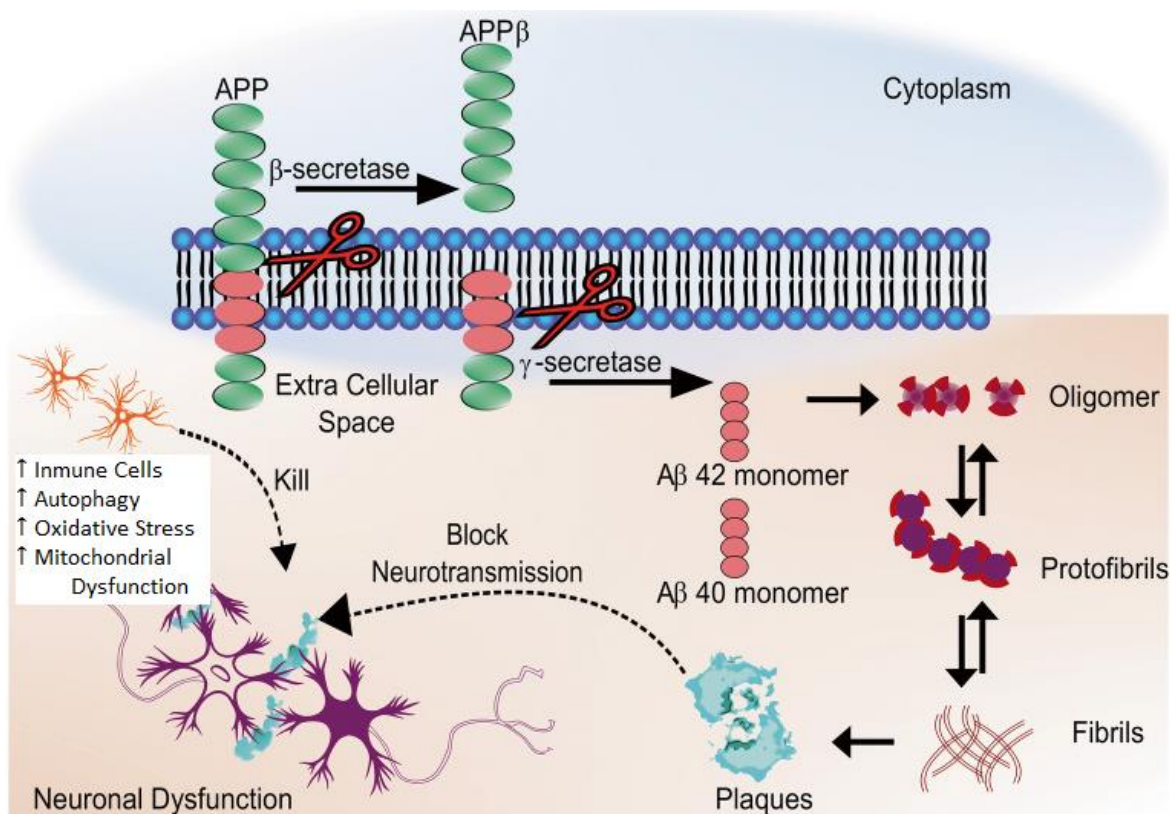
Actualmente, la hipótesis más aceptada en la comunidad científica es la “cascada amiloide”, la cual postula que los depósitos de placas seniles extracelulares en el cerebro se deben al depósito del péptido A $\beta$ , desencadenando en la formación y agregación de ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT) resultantes de la hiperfosforilación de la proteína tau. La patogenia conjunta de ambas proteínas, más otros procesos patológicos, traería como consecuencia la toxicidad, pérdida de células neuronales y daño vascular. Sin embargo, la evidencia etiológica de este proceso es aún compleja y multicausal, por lo que la fisiopatología aún no está completamente clara. (5,25)

La hipótesis explica que la proteína precursora amiloide (APP) existe como una proteína transmembrana que se encuentra principalmente en las células neuronales, cuya función específica es aún desconocida. En individuos sanos, esta proteína es procesada secuencialmente por dos enzimas ancladas a la membrana con actividad de endoproteasa, denominadas como  $\alpha$ -secretasa y  $\gamma$ -secretasa, cuya función es esencial para el metabolismo y depuración de la APP. La vía de la  $\alpha$ -secretasa es la vía de procesamiento de APP predominante, por lo tanto, el funcionamiento de esta enzima impide la formación del péptido

A $\beta$  y se considera que forma parte de la ruta no amiloidogénica. Como se observa en la Fig. 1, en el procesamiento amiloidogénico anormal, este proceso es llevado a cabo por la  $\beta$ -secretasa, la cual actúa en la región extracelular de la proteína precursora amiloide, entre Met-671 y Asp-672, y da como resultado a una molécula larga y soluble denominada APP $\beta$ , que es posteriormente liberada. Por otro lado, un fragmento de 99 aminoácidos denominado CTF $\beta$  queda anclado a la membrana, el cual es fraccionado en péptidos A $\beta$  por la  $\gamma$ -secretasa. El corte es impreciso, por lo que puede producir diferentes especies de A $\beta$ , por ejemplo, aquellos que terminan en la posición 40 (A $\beta$ <sub>40</sub>), y aquellos que terminan en la posición 42 (A $\beta$ <sub>42</sub>). Las formas ligeramente más largas de A $\beta$ , en especial A $\beta$ <sub>42</sub>, tienden a ser más hidrofóbicas (insolubles), fibrillogénicas y neurotóxicas, por lo que son estas las especies con mayor importancia clínica, ya que son las principales en depositarse como oligómeros tóxicos en el espacio extracelular cuando no existe un sistema de depuración adecuado de esta proteína. (4,22,25,26)

Los mecanismos de depuración de A $\beta$  intracelular incluyen el sistema ubiquitina-proteasoma, autofagia-lisosoma, proteasas y fagocitosis microglial, mientras que los depósitos extracelulares son transportadas por proteínas específicas desde el cerebro a la sangre periférica a través de la barrera hematoencefálica (BHE), las vellosidades aracnoideas y la barrera sangre-líquido cerebroespinal, donde finalmente son eliminadas por componentes sanguíneos (como los glóbulos rojos o monocitos) o por algunos tejidos y órganos (como lo son el hígado y el riñón). Recientemente, se ha demostrado que el sistema linfático juega un papel clave en el transporte de A $\beta$  hacia los ganglios linfáticos cervicales. (4,27,28)

Finalmente, las placas fibrilares formadas a partir de las formas tóxicas de A $\beta$  que no son eficazmente depuradas, interactúan con las neuronas y células gliales, bloqueando la señalización sináptica e induciendo la apoptosis y muerte neuronal mediada por células inmunitarias y autofagia, dando como resultado el deterioro de la memoria y la cognición. (29)



**Fig. 1: ESQUEMATIZACIÓN DE LA PATOGÉNESIS DE LA VÍA AMILOIDOGÉNICA.** Las especies del péptido Aβ se caracterizan por ser altamente neurotóxicas e inducir a la inflamación, autofagia, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial del tejido nervioso. Tomado y adaptado de Pandey G, Ramakrishnan V., 2020 (26)

Con relación a lo anterior, los depósitos del péptido Aβ estimulan la liberación de iones  $\text{Ca}^{2+}$  en el retículo endoplásmico (ER), aumentando la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico. Esto conduce a una expresión reducida de glutatión (GSH), uno de los principales antioxidantes a nivel cerebral, y un alza de la expresión de NADPH oxidasa, provocando un desequilibrio entre las especies oxidantes/antioxidantes, y, en consecuencia, un ambiente oxidativo en el tejido neuronal. A su vez, los niveles elevados de ERO provoca la agregación y formación de placas de Aβ, disfunción mitocondrial, desregulación de la homeostasis del

Ca<sup>2+</sup>, niveles de ATP reducidos, niveles de glucosa aumentados y excitotoxicidad, perpetuando la patogenia de la EA. (30,31)

Se ha notificado que en pacientes con EA existe una sobreactivación del receptor de glutamato de tipo N-metil D-aspartato (NMDAR), el cual aumenta los niveles de Ca<sup>2+</sup> citoplasmático al mejorar la permeabilidad celular, seguida de la liberación de ERO neurotóxicos y especies reactivas de nitrógeno (ERN). (32)

Existe un debate sobre si la patología de tau actúa previo a la deposición de A $\beta$  o si es un efecto posterior, sin embargo, varios estudios afirman que el eje central de la patogenia de la EA son los depósitos de A $\beta$  y que la patología de tau es un evento secundario que potenciaría la toxicidad. (5)

La proteína tau tiene como función participar en el ensamblaje de monómeros de tubulina para dar lugar a la red de microtúbulos neuronales. Esta puede sufrir procesos postraduccionales, tales como fosforilación, ubiquitinación, nitración, glicación y acetilación. En el cerebro normal, existe equilibrio entre fosforilación y defosforilación, regulando la estabilidad del citoesqueleto y la morfología axonal, sin embargo, cuando existe un ambiente con abundancia de péptido A $\beta$ , ERO y citoquinas proinflamatorias, se estimula la liberación de cinasas y fosfatasas, hiperfosforilando a tau y desencadenando en una pérdida de su capacidad para estimular el ensamblaje (ya que se dificulta su unión a los microtúbulos) e induciendo al autoensamblaje (oligomerización), generando filamentos altamente insolubles y neurotóxicos. Finalmente, se pierde comunicación entre las neuronas y el procesamiento de señales, estimulando la apoptosis en las neuronas. (6,27,33,34)

La proteína tau es codificada por un gen ubicado en el cromosoma 17 denominado *MAPT*, produciendo una proteína hidrófila presente, principalmente, en los axones de las neuronas maduras y en vías de crecimiento. El ARNm codificado por este gen contiene 16



exones, del cual 8 pueden sufrir el fenómeno de splicing, produciendo 6 isoformas en el sistema nervioso central (SNC) y 6 isoformas en el sistema nervioso periférico (SNP). Todas las isoformas difieren en la región N-terminal y en la cantidad de dominios de unión a microtúbulos. Las isoformas de mayor importancia clínica son aquellas con 4 repeticiones de unión a los microtúbulos (4R) y 3 repeticiones (3R), estas dos se mantienen en una proporción equilibrada 1:1 en cerebros humanos adultos, ya que 3R tau que se produce principalmente durante el desarrollo y su concentración en esta etapa es menor. (6,10,11,21)

En la mayoría de los pacientes con EA se ha observado la pérdida de la proporción de estas isoformas, sin embargo, no siguen un patrón establecido, es decir, existen pacientes con aumento de la isoforma 4R tau, mientras que en otros el predominio es de 3R tau. Por otro lado, la fosforilación de la isoforma que contiene 3 secuencias repetitivas es de particular interés, debido a que está implicada en las primeras etapas de la EA, por lo tanto, podría ser un potencial biomarcador para el diagnóstico temprano de la enfermedad. (6,10)

Finalmente, las alteraciones en la morfología cerebral producto de la acumulación de estas proteínas patológicas provocan la pérdida de la densidad neuronal y función motora, disminuyendo, además, la señalización de acetilcolina, noradrenalina y serotonina en áreas del cerebro implicadas con el proceso de memoria y cognición. Se ha notificado que en el hipocampo de pacientes con EA existe una disminución significativa de la función de la colina acetiltransferasa, enzima que cataliza la producción de acetilcolina y un deterioro de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas. (6,30)

### 2.3. NUEVOS TRATAMIENTOS

Hasta el 2021, los tratamientos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para la enfermedad de Alzheimer solo se dirigían a las vías involucradas en el aprendizaje y la memoria, pero no a la enfermedad en sí misma, por lo tanto, no hay medicamentos disponibles para curar la progresión de la EA. Las opciones farmacológicas y no farmacológicas existentes solo brindan alivio sintomático a la agitación, depresión, apatía, etc. (35,36)

Las primeras opciones de tratamiento estuvieron enfocadas en la búsqueda de bloqueadores de las enzimas  $\beta$ -secretasa y  $\gamma$ -secretasa, y activadores de la de  $\alpha$ -secretasa. El propósito de estos tratamientos era evitar la formación de péptidos  $A\beta$  neurotóxicos. Sin embargo, la mayoría de los estudios clínicos fracasaron, ya que, a pesar de que se disminuyó la formación de las placas amiloides, la sintomatología persistía. Cabe destacar que se observó que este tratamiento era beneficioso en pacientes donde la EA se diagnosticó en etapas tempranas y en individuos que se esperaba que desarrollaran la enfermedad en un futuro, por lo que se concluyó que el éxito del tratamiento dependía del oportuno diagnóstico de la enfermedad. (18,35,37,38)

La investigación y búsqueda actual de nuevos métodos terapéuticos contra el EA están focalizados en la depuración/desintegración de los ovillos neurofibrilares compuestos de proteína tau hiperfosforilada y placas seniles compuestas por  $A\beta$ , como se observa en la Tabla 2. Sin embargo, sigue habiendo debate sobre qué anomalía es el mejor objetivo para detener el deterioro neurológico o cuál presenta una mayor rapidez desde el inicio del tratamiento. (36,39)

**Tabla 2: PRINCIPALES TRATAMIENTOS CONTRA LA EA**

<b>Diana</b>	<b>Método</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Referencia</b>
<b>Péptido A<math>\beta</math></b>	Inhibición de $\gamma$ -secretasa o $\beta$ -secretasa	Desarrollo de inhibidores para bloquear la función de estas proteasas.	(38)
	Activación de $\alpha$ -secretasa	Síntesis de activadores de miméticos de $\alpha$ -secretasa.	(37)
	Inmunoterapia (aducanumab)	Desarrollo de anticuerpos monoclonales anti-A $\beta$ que estimulen el aclaramiento inmune de las placas amiloides.	(40)
<b>Proteína tau</b>	Inmunoterapia	Desarrollo de anticuerpos anti-tau que estimulen el aclaramiento inmune de NFTs.	(41)

González, M., Elaboración propia (2022).

La inmunoterapia y búsqueda de anticuerpos monoclonales específicos anti-A $\beta$  y anti-tau siguen siendo el gran candidato para la cura a la EA en la comunidad científica, sin embargo, ninguna estrategia terapéutica es lo suficientemente potente como para bloquear el progreso de la enfermedad, y los resultados aún no son concluyentes, incluso cuando los ensayos clínicos se encuentran en etapas avanzadas. En relación con esto, los mejores resultados se han obtenido en aquellos anticuerpos que se dirigen a la región media de la forma extracelular de tau. (35,41,42)

En junio de 2021, la FDA aprobó aceleradamente el uso de aducanumab para el tratamiento de la EA. Este fármaco corresponde a un anticuerpo monoclonal dirigido contra el péptido A $\beta$ , que se cree que impide se formen placas amiloides y facilita su eliminación del cerebro. Sin embargo, requiere que se realicen más estudios para confirmar el beneficio del fármaco. La FDA recomienda que el aducanumab se administre vía intravenosa, para favorecer su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y que finalmente se una a las placas amiloides, eliminándolo con la ayuda de la microglía del sistema inmunitario. La posología es de una dosis de 10 mg/kg administrado durante aproximadamente 1 hora cada 4 semanas. (40,43)

Los efectos secundarios más frecuentes al momento de usar aducanumab fueron anomalías en las imágenes, neuroinflamación temporal (reflejado en resonancias magnéticas), dolor de cabeza, caídas, diarrea y alteración del estado mental. Por lo que se sugiere hacer un chequeo constante, en particular antes de la séptima y la duodécima infusión. (43)

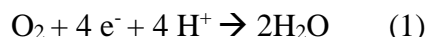
A pesar de que los tratamientos difieren en el mecanismo de acción, todos concuerdan de que el tratamiento de la EA depende casi en su totalidad del correcto y precoz diagnóstico de la enfermedad, evitando que la formación de las proteínas tóxicas avancen y alcancen concentraciones neurodegenerativas. Además, es necesario seguir realizando estudios para identificar cual es el tratamiento más efectivo para la EA. (44)

### 3. ESTRÉS OXIDATIVO Y ALZHEIMER

#### 3.1. ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo se define como la acumulación excesiva de las especies reactivas de oxígeno (ERO), que puede ocurrir por una sobreproducción o una eliminación insuficiente por parte de los antioxidantes. (45)

En los organismos vivos, la conversión de energía se basa en el movimiento de iones (electrones) a través de una membrana semipermeable (quimiosmosis), los cuales pasan desde un primer donante hasta un aceptor final, que en el caso del organismo humano es el oxígeno molecular ( $O_2$ ). El donante primario de electrones son los alimentos consumidos, los cuales sufren una serie de reacciones redox hasta que la energía es finalmente aceptada por el  $O_2$ . En la reacción (1), el oxígeno molecular acepta cuatro electrones y cuatro protones para producir dos moléculas de agua. (45,46)



En la reacción (2), encontramos las reducciones parciales del oxígeno molecular, produciendo intermediarios potencialmente peligrosos y altamente reactivos. Dentro de estos, encontramos al anión superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y el radical hidroxilo ( $HO^{\cdot}$ ), pertenecientes a la familia de compuestos llamados especies reactivas de oxígeno (ERO). (46,47)



Si bien, la reacción fisiológica es (1), la vida en un ambiente aeróbico y con  $O_2$  como aceptor final de electrones, da como resultado una producción constante de la reacción (2).

Por tanto, es necesaria la presencia de enzimas y pequeños compuestos, denominados antioxidantes, para controlar y eliminar los altos niveles de ERO, manteniendo así un equilibrio entre el poder oxidante/antioxidante. (46,48)

Las ERO, a su vez, tienen la capacidad de interactuar con otras especies reactivas de nitrógeno (ERN), y ser precursoras de otras especies aún más reactivas e incontrolables, como lo es la formación de peroxinitrito en la reacción (3), perpetuando esta cadena de radicales libres (RL) que contribuye a la patogenia de la EA. (49)



El estrés oxidativo es uno de los principales responsables de la neurodegeneración, producto de que el cerebro constantemente requiere una alta demanda de oxígeno (20% del consumo corporal total), contiene una elevada concentración de ácidos grasos poliinsaturados, un alto contenido de hierro y presenta una baja concentración de antioxidantes. Esto, sumado a otros factores patogénicos de la EA, hacen que el tejido nervioso sea altamente vulnerable al daño oxidativo. (45,46,50)

La mayor cantidad de ERO provienen de membranas mitocondriales disfuncionales y de células inmunitarias activadas por algún proceso inflamatorio y/o en combate de algún componente que reconozca como extraño, estimulando mecanismos que remodelen las células neuronales. En este sentido, la sobreproducción de ERO tiene efectos negativos en las proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, conduciendo a que las neuronas atacadas sufran varios tipos de muerte celular, como la apoptosis, y últimamente, se ha descrito el fenómeno de ferroptosis. Además, la autofagia inducida por las ERO también participaría en la disfunción/muerte neuronal. En la actualidad, han surgido otras formas de muerte celular, como la necroptosis o parthanatos, sin embargo, sus mecanismos aún no están completamente dilucidados. (44,48,51)

Cuando las células se enfrentan a condiciones adversas, el retículo endoplásmico (ER) rugoso sufre alteraciones que radican en que la síntesis de proteínas sea disfuncional, produciendo polipéptidos mal plegados en el lumen. En caso de que el daño en el RE sea irreversible, se inicia la “respuesta a proteínas desplegadas” o UPR (Unfolded Protein Response) en donde se activan las vías de autofagia, formándose vesículas de doble membrana, llamadas autofagosomas, que limpian la carga citoplasmática dañada marcados con ubiquitina. (52–54)

Desafortunadamente, las neuronas son particularmente vulnerables al mal funcionamiento de la autofagia, ya que son células con grandes cantidades de citoplasma, poblaciones endosómicas espacialmente heterogéneas y los desechos celulares no se diluyen, ya que las neuronas no se dividen. Por lo tanto, la acumulación de desechos neurotóxicos es común y representaría una pesada carga para estas células, activando la maquinaria apoptótica que provoca la muerte neuronal, contribuyendo al progreso de las enfermedades neurodegenerativas. (48,53)

Otro factor que influye en la activación de la apoptosis en presencia de estrés oxidativo es el daño del ADN, dado principalmente el radical hidroxilo, radicando en la activación de los genes MAPK, NF-KB, ATR y ATM, que estimulan a p53 e inician una cascada de señalización hacia la muerte celular programada. Por ejemplo, las ERO activan la vía de la proteína quinasa activada por estrés (JNK), que conduce a la apoptosis inducida por A $\beta$ . (32,55)

La ferroptosis es un tipo de destrucción celular producida por la acumulación de hierro en el tejido neuronal, dada principalmente por la disminución en el poder antioxidante dependiente de glutatión. Esto es provocado por la inhibición del sistema antiporte *xc-*, el cual media la captación extracelular de cistina a cambio de glutamato intracelular, agotando el glutatión de las células y generando una peroxidación masiva de los lípidos por la acumulación de ERO en el cerebro. El daño lipídico da como resultado la destrucción de los

componentes celulares, principalmente los lisosomas, liberando metabolitos intracelulares nocivos para las neuronas, como el hierro y otros metales de transición. A su vez, la morfología celular se altera y se genera un ambiente inflamatorio, promoviendo la acumulación de proteínas neurodegenerativas. (44,56,57)

Además de la destrucción provocado por el estrés oxidativo, la activación de las vías de muerte celular puede ser estimulada por otros procesos, como lo es la disfunción mitocondrial, el estrés del retículo endoplásmico y la privación de nutrientes. Por ejemplo, se ha demostrado que la autofagia es fácilmente inducida por el  $O_2^{\cdot-}$  al privar glucosa, glutamina o piruvato. (52,55)

Actualmente, la relación entre el estrés oxidativo y la necroptosis y partanatos aún no está dilucidado. Sin embargo, se sabe que la necroptosis es un proceso de muerte celular programada similar a la apoptosis, pero, a diferencia de esta, la necroptosis implicaría una modalidad lítica de los auto fagosomas, permitiendo la liberación de moléculas inmunoestimuladoras, desencadenando en una respuesta inflamatoria. A su vez, presentaría características similares a la necrosis. Por otro lado, el parthanatos se describe como una vía de muerte celular única e independiente de la caspasa, que es distinta de la apoptosis, la necrosis u otras formas identificadas de muerte celular. Su comienzo estaría dado por estímulos tóxicos que activan a PARP-1, que desencadena en una serie de reacciones que dan como resultado la fragmentación del ADN a gran escala y la condensación de la cromatina, siendo la muerte celular partanatica el resultado final. (58–60)



### 3.2. DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

La mitocondria es un orgánulo esencial en la producción de ATP (a través de la fosforilación oxidativa aeróbica), la homeostasis del calcio intracelular y la apoptosis. En las neuronas, las mitocondrias son la principal fuente de ERO, producto de la inevitable fuga de electrones durante la transferencia de electrones, siendo responsable del 90% de las ERO endógenas. (31,47)

Varias funciones mitocondriales disminuyen con la edad, lo que provoca una mayor producción de ERO, menor producción de ATP y reducción del metabolismo de la glucosa. De hecho, el bajo metabolismo de la glucosa se considera una medida sensible útil para monitorear el cambio en la cognición y la funcionalidad en la EA, y se está adoptando cada vez más para ayudar al diagnóstico. (31,44)

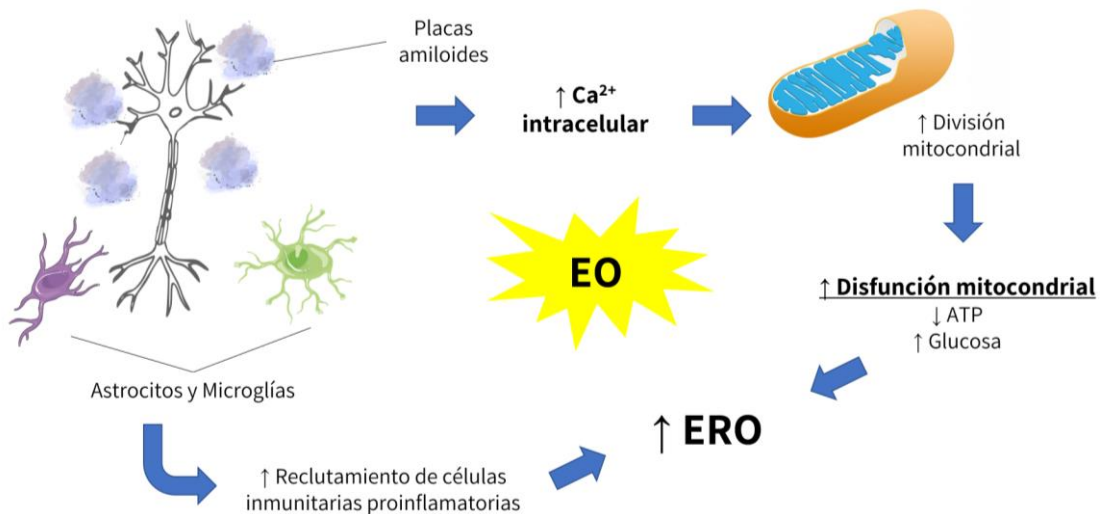
La principal causa de disfunción mitocondrial son las alteraciones morfológicas que pueden sufrir estos organelos en la EA, ya que las mitocondrias requieren su estructura intacta para mantener el gradiente electroquímico adecuado y ejercer correctamente sus funciones. Como se observa en la Fig. 2, cuando el péptido  $\beta$ -amiloide se incorpora en las membranas de las células neuronales, se activan señales dependientes de calcio, estimulando la despolarización mitocondrial. Cuando las mitocondrias se despolarizan, comienzan a sufrir procesos que alteran su metabolismo y replicación, modificando la morfología y distribución dentro del tejido nervioso. Los procesos que en mayor proporción varían son la fusión y fisión mitocondrial. (31,48,61,62)

Se ha notificado que, cuando estos procesos son afectados por la intervención del péptido  $\beta$ -amiloide, se observan mitocondrias más pequeñas, anchas y disfuncionales, trayendo consigo un aumento de ERO y disminución de antioxidantes, como el glutatión (GSH). Otras alteraciones morfológicas observadas en pacientes con EA son las crestas rotas y la pérdida parcial o casi completa de la estructura interna. Además, estudios demostraron que los

complejos enzimáticos mitocondriales se reducen, incluida el citocromo c oxidasa, el complejo piruvato deshidrogenasa y el complejo  $\alpha$ -cetodeshidrogenasa, contribuyendo a la hiperproducción de especies reactivas de oxígeno y otros radicales libres. (48,63–65)

Cabe destacar que, además de la morfología, las mitocondrias de pacientes con EA presentan anomalías, mutaciones y disfuncionalidades en el ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmt), sobre todo en aquellos genes que codifican proteínas que regulan el correcto mantenimiento del material genético, como son los genes implicados en la “respuesta a proteínas mitocondriales desplegadas” o mtUPR. (65)

Finalmente, el aumento de la actividad oxidativa en las neuronas provocada por la disfunción mitocondrial genera daños irreparables en las biomoléculas de membrana neuronal, desencadenando en neurotoxicidad e inflamación local del tejido nervioso, contribuyendo al desarrollo de la EA. (48,66)



**Fig. 2: RELACIÓN ENTRE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y LA NEUROINFLAMACIÓN.** Los depósitos de péptido  $\text{A}\beta$  aumentan la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico, y, en consecuencia, despolarizan la membrana mitocondrial e incrementan el poder oxidativo de las ERO. A su vez, las microglías y astrocitos, encargados de la depuración del péptido  $\text{A}\beta$ , sufren alteraciones estructurales y fisiológicas al metabolizar las placas amiloides, lo que conlleva a la libreación de citoquinas proinflamatorias reclutadoras de otras células inmunitarias capaces de liberar ERO y otros RL, perpetuando el ciclo de la patogenia de la EA. González, M., Elaboración propia. (2022)

### 3.3. NEUROINFLAMACIÓN

La neuroinflamación es el segundo proceso que más ERO produce en el tejido nervioso, además, muchos autores la consideran como el tercer factor más importante de la patogenia de la EA, después de los depósitos de péptido  $\text{A}\beta$  y la proteína tau hiperfosforilada. Se ha demostrado que los cerebros de pacientes con EA presentan altos niveles de citoquinas proinflamatorias, tales como  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  e  $\text{IL-6}$ , lo que conduce a una acumulación de agregados de placa  $\text{A}\beta$  e hiperfosforilación de tau, provocando neurodegeneración. (67,68)

El proceso inflamatorio en el cerebro está mediado por los astrocitos y microglías. En la Fig. 2, la microglía tiene como función fagocitar los depósitos de péptido A $\beta$  en el cerebro. Una vez que lo reconocen, se transforman en células reactivas ameboides de rápida proliferación capaces de producir y liberar un amplio espectro de citocinas, quimiocinas y ERO en respuesta a la agresión. La liberación de citocinas proinflamatorias permite que los leucocitos y células inmunitarias, como los astrocitos, migren al cerebro, aumentando las moléculas de adhesión vascular y endotelial. Los astrocitos, también considerados como una célula de apoyo, liberan ERO/ERN, conduciendo al estrés oxidativo por exceso de moléculas oxidantes. (34,40,69,70)

Por otro lado, debido a sus características, es difícil que el péptido A $\beta$  sufra procesos de proteólisis, por lo tanto, a medida que va depurando, la microglía se ve comprometida y es menos eficiente para descomponer las placas amiloides, aumentando los cúmulos de péptido A $\beta$  e incrementando la liberación de citocinas proinflamatorias y ERO. De esta manera, la microglía crónicamente activada en la EA genera un ambiente inflamativo y oxidativo que empeora la afección al liberar demasiados factores citotóxicos, dañando aún más las neuronas. (40,67,68,70)

Se ha notificado que la hiperfosforilación de tau y la formación de marañas fibrilares están impulsadas por la estimulación microglial, ya que las ERO liberadas activan a la proteína quinasa activada por mitógeno p38 (MAPK), que conduce a la hiperfosforilación de la proteína tau. (32,40)

En este sentido, muchos estudios afirman que el manejo terapéutico de la EA podría estar enfocado en la inhibición de la inflamación en el cerebro, sobre todo en estudios que incluyan el análisis de citoquinas como TNF- $\alpha$ , TREM2 o CD33. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos que investigan compuestos antiinflamatorios, han fracasado. (68)

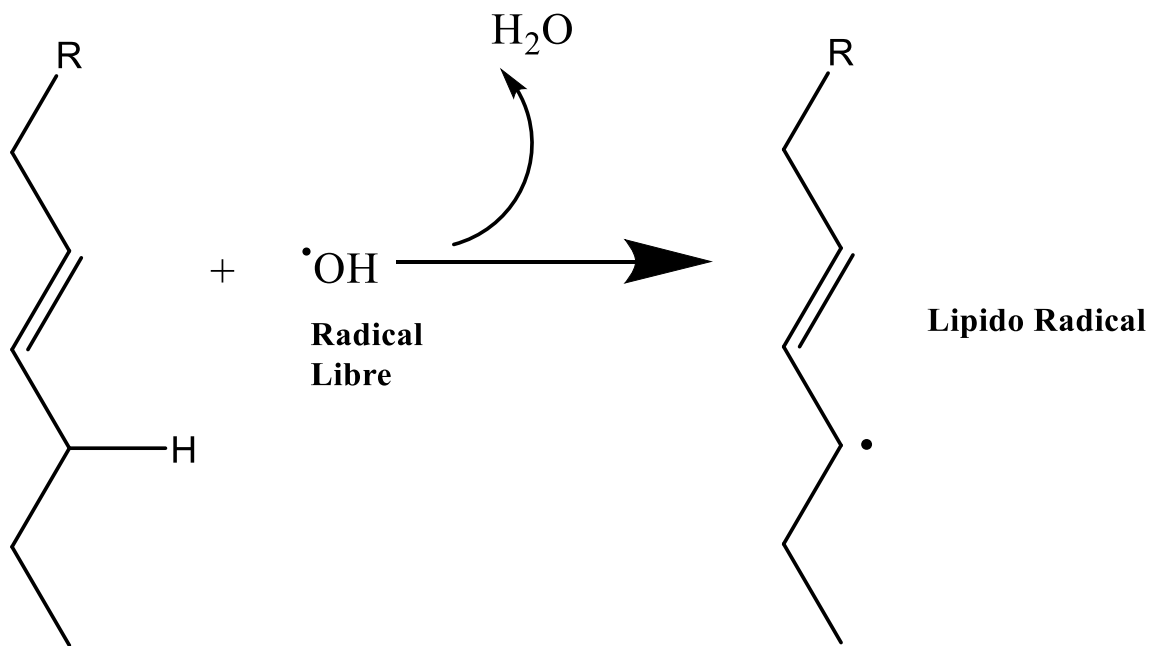
## 4. OXIDACIÓN DE BIOMOLÉCULAS

Se ha demostrado que los cerebros post mortem de pacientes con Alzheimer presentan una mayor presencia de daño oxidativo y abundancia de ERO. Los principales daños oxidativos observados en las células neuronales son a nivel de biomoléculas de membrana y ADN, reflejado en una menor recuperación de las mitocondrias y cambios en las membranas (ya sea permeabilidad y/o rigidez) y electrolitos. (46,61)

### 4.1. PEROXIDACIÓN LIPÍDICA

La peroxidación lipídica son reacciones secuenciales, mediada por radicales libres, que provoca la degradación de los lípidos, principalmente cuando son lípidos insaturados expuestos al radical hidroxilo ( $\text{HO}\bullet$ ). Se ha demostrado que los marcadores de peroxidación lipídica están elevados en pacientes con EA. (46)

El proceso comienza con la iniciación, en donde los radicales libres extraen un átomo de hidrógeno alílico del grupo metileno en la cadena de acilo de los fosfolípidos neuronales, formando lípidos radicales (lípidos con un radical alquilo en el carbono central) y agua, como se esquematiza en la Fig. 3. Cuando el radical alquilo reacciona con oxígeno molecular, se produce un radical peroxilo (lípidos peroxil radical), que extrae otro átomo de H alílico de otros fosfolípidos, el cual continúa el ciclo de peroxidación, formando una variedad de peróxidos e hidroperóxidos cíclicos, proceso denominado como propagación y su secuencia se puede observar en la Fig. 4. Este fenómeno conduce a una modificación irreversible de los fosfolípidos, afectando a una variedad de funciones membranales que resultan en un aumento de la rigidez, disminución de la actividad de las enzimas ancladas a la membrana, deterioro de los receptores y alteración de la permeabilidad. El daño lipídico en la membrana de las neuronas y otras células que conforman al tejido cerebral desencadena en una hipofunción y pérdida de tejido nervioso funcional. (46,69,71)

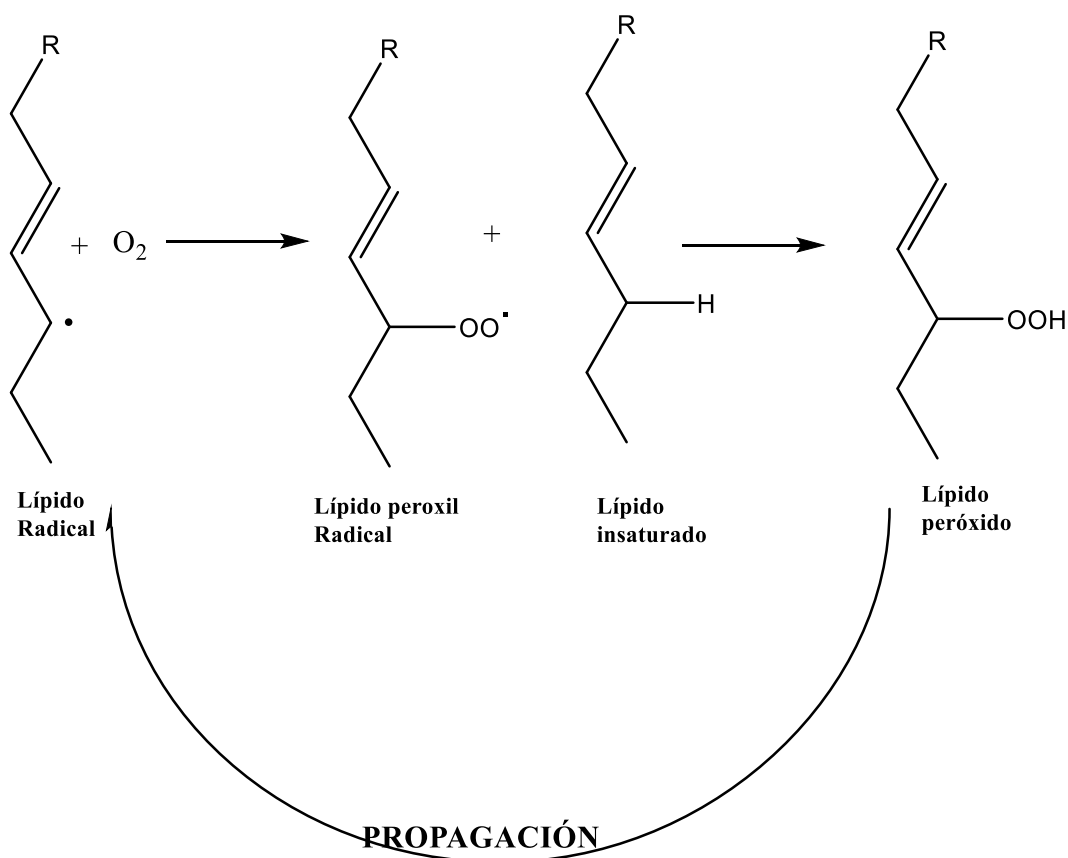


**Fig. 3: FASE DE INICIACIÓN DE LA PEROXIDACIÓN LIPÍDICA NEURONAL.** El ambiente oxidativo en el tejido neuronal aumenta la probabilidad de que los RL interactúen y desestabilicen los lípidos insaturados de las membranas celulares y den paso a la iniciación de la peroxidación lipídica. González, M., Elaboración propia. (2022)

Los análisis histológicos de tejido nervioso de pacientes con EA mostraron un aumento de metabolitos de la peroxidación lipídica, como lo son los isoprostanos y el malondialdehído (MDA). Por lo tanto, estas moléculas se han estudiado como posibles biomarcadores de la enfermedad. (71)

En el 2019, Peña-Bautista et. al. demostró que múltiples estudios clínicos utilizaron metabolitos de la peroxidación lipídica como biomarcador para el diagnóstico de la EA en distintos fluidos biológicos. Los fluidos más utilizados fueron sangre (plasma, suero) y orina, y los subproductos de peroxidación lipídica más determinados fueron MDA e isoprostanos.

Sin embargo, la mayoría de estos estudios no utilizan los criterios de diagnóstico de investigación del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA), por lo tanto, aún no es posible definir si estos criterios diagnósticos son los requeridos para establecer la enfermedad, así como también si las técnicas analíticas son lo suficientemente sensibles, específicas y reproducibles para establecer a la peroxidación lipídica como un indicador confiable, por lo que se necesitan aún más estudios. (69,71,72)



**Fig. 4: FASE DE PROPAGACIÓN DE LA PEROXIDACIÓN LIPÍDICA NEURONAL.** Los lípidos radicales, formados en la fase de iniciación de la peroxidación, continúan reaccionando con otras moléculas y destabilizando, principalmente, otros lípidos insaturados ubicados en la bicapa lipídica, perpetuando el daño en las membranas celulares del tejido cerebral. González. M., Elaboración propia. (2022)

## 4.2. OXIDACIÓN PROTEÍNICA

Las proteínas son altamente vulnerables a la modificación oxidativa, donde se destaca la carbonilación, la cual puede causar la pérdida de la función proteica. Los carbonilos de proteínas surgen debido a: a) la escisión mediada por radicales libres de la secuencia primaria de aminoácidos de las proteínas; b) oxidación de cadenas laterales de muchos aminoácidos; c) unión covalente por adición de Michael a residuos de cisteína, histidina y lisina; y d) formación de productos finales de glicación avanzada. (73,74)

Estudios en células cultivadas *in vivo* han evidenciado que la carbonilación de proteínas se eleva en procesos metabólicos como dietas con déficit de antioxidantes, inflamación, estrés oxidativo y envejecimiento. En relación con esto, los pacientes con EA presentan un aumento significativo de proteínas carboniladas en el hipocampo y otras áreas cerebrales relacionada con la memoria y la cognición. Además, se ha propuesto que la medición de la carbonilación de proteínas es un buen indicador de la gravedad del daño oxidativo a nivel cerebral. (44,74)

De las proteínas que sufren carbonilación y cobran importancia en la patogenia de la EA, encontramos a la apolipoproteína E (ApoE) y la *low density lipoprotein receptor-like protein 1* (LRP-1), las cuales están implicadas en el transporte de colesterol y la depuración del péptido A $\beta$  del cerebro a la sangre a través de la barrera hematoencefálica, por lo que la pérdida de sus funciones mediante este fenómeno genera un aumento de la deposición de A $\beta$  en el cerebro. (46,73)



### 4.3. GLICOXIDACIÓN

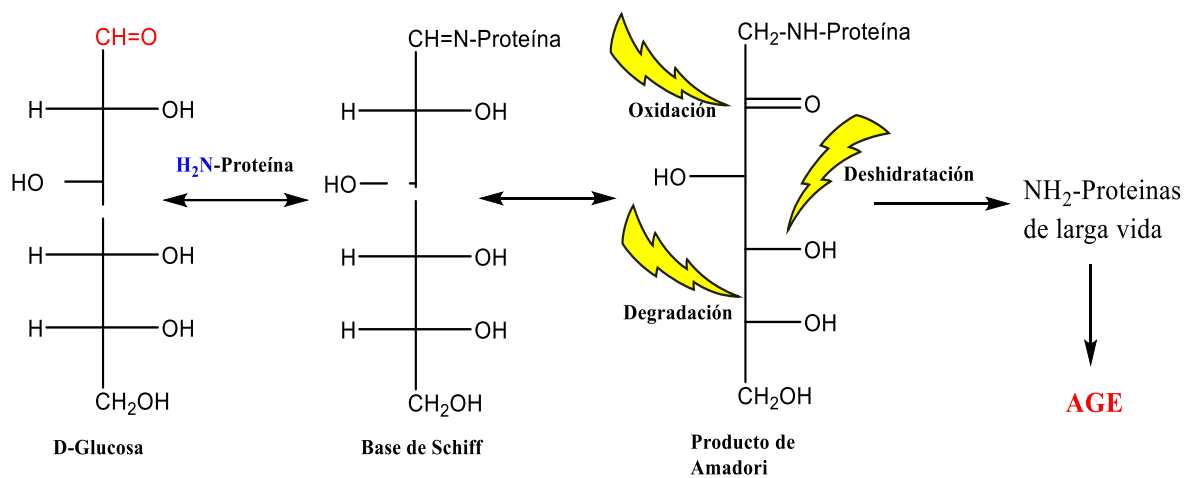
Los azúcares reductores (glucosa, galactosa y fructosa) tienen la capacidad de unirse no enzimática y fácilmente al grupo amino de lisina, arginina y, a veces, cisteína, triptófano e histidina de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Este proceso se denomina reacción de Maillard. (75)

En la Fig. 5, la reacción de Maillard ocurre normalmente en el organismo y se inicia como una condensación simple entre el grupo carbonilo (CHO) de un azúcar reductor, generalmente D-glucosa, y el grupo amino libre (NH<sub>2</sub>) de una proteína, lípido o ácido nucleico, y lleva a la formación de una Base de Schiff inestable y reversible. A través de varios días o incluso semanas, estos compuestos lábiles sufren un reordenamiento químico y originan un producto, conocido como Amadori, mucho más estable. A pesar de esto, aunque en menor cantidad que la reacción anterior, esta reacción aún puede ser reversible. Posteriormente, y en plazo de meses a años, una pequeña parte de los compuestos Amadori sufre otras reacciones irreversibles (oxidación, deshidratación y degradación) originando los AGE (*advanced glycation end products*), que son compuestos altamente estables y que se acumulan con la edad. (75,76)

La glicoxidación de A $\beta$  puede afectar la progresión de la EA, puesto que los AGEs se unen estrechamente con proteínas adyacentes de larga vida, como el colágeno, fosfatasa alcalina, elastina, etc. Esto provoca un endurecimiento de la matriz extracelular, lo que dificulta la depuración de A $\beta$  e induce cambios cerebrovasculares y promueve el estrés oxidativo. Es esta la razón por lo que la diabetes mellitus aumenta el riesgo de EA, ya que acelera la formación y acumulación de los AGEs debido a los altos niveles de glucosa sanguínea. (46,75,76)

Por otro lado, estas glucotoxinas tienen la capacidad de interactuar con los receptores para las AGEs (RAGEs), lo cual inducen la inflamación e inmunosupresión a través de la

generación de citocinas proinflamatorias, especies reactivas de oxígeno (ERO) e intermediarios de nitrógeno reactivo (RNI), causando daño vascular-endotelial, conjuntivo y mesangial del cerebro. (77)

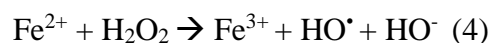


**Fig. 5: ESQUEMATIZACIÓN DE LA REACCIÓN DE MILLARD.** Los altos niveles de azúcares reductores en LCR, como la glucosa, provoca que proteínas implicadas en la patogenia de la EA, como lo es el péptido A $\beta$ , sufran modificaciones estructurales que lo lleven a transformarse en un producto de Amadori. El exceso de ERO y otros RL en el tejido cerebral provoca que estos compuestos se oxiden o reciban otra reacción irreversible y se conviertan en AGE, moléculas difíciles de depurar y altamente neurotóxicas, perpetuando la patogenia de la enfermedad. González. M., Elaboración propia. (2022)

#### 4.4.OXIDACIÓN DEL ADN

Los radicales libres, particularmente el HO• y el radical carbonato (CO<sub>3</sub>•), pueden oxidar las bases nitrogenadas y la cromatina, provocando alteraciones en la expresión génica e interrumpiendo la función celular. Las alteraciones más comúnmente reportadas por la literatura son las modificaciones de las bases nucleotídicas, rupturas de las cadenas (tanto monocatenarias como bicatenarias), intercambio de cromátidas hermanas y el fenómeno de “crosslinking” del ADN. (78,79)

La oxidación del ADN más complicada está dada por el radical hidroxilo, comúnmente generado por la reacción de Fenton. En la reacción (4), el ión hierro (II) reacciona con el peróxido de hidrógeno para formar ión hierro (III), radical hidroxilo y un grupo hidroxilo. Los lisosomas son compartimentos celulares próximos al núcleo enriquecidos en Fe<sup>2+</sup>, y en ciertas situaciones, sufren rupturas que liberan contenido luminal y otros metales de transición, aumentando los niveles de hierro citosólico, fenómeno denominado como ferroptosis. Como se observa en la Fig. 6, cuando en el cerebro existe un ambiente oxidativo, los niveles de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> favorecen la reacción con ión hierro (II) de los lisosomas, por lo que aumentan los niveles de radical hidroxilo en el ADN, desencadenando en una oxidación de esta biomolécula. (79,80)

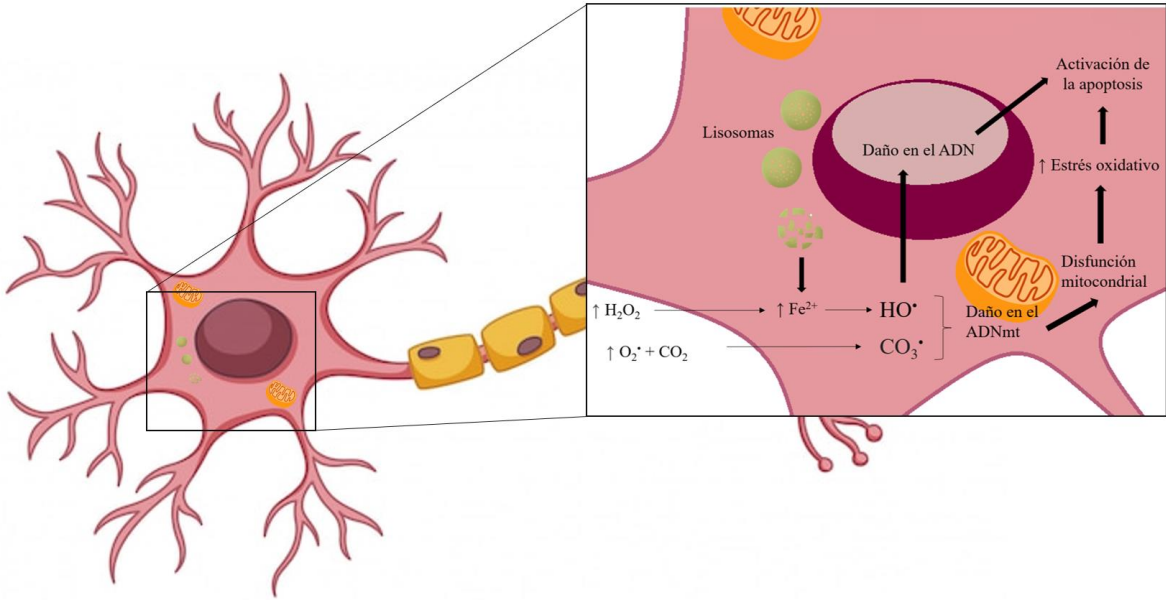


El HO• tiene la capacidad de abstraer un átomo de H a las cuatro bases nitrogenadas y a los enlaces CH de la 2'-desoxirribosa, lo que conduce a la liberación de las purinas, pirimidinas y a la rotura de las hebras. Se ha notificado que la guanina es más susceptible a esta reacción, puesto que tiene un bajo potencial de oxidación, pudiendo ser modificado a 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG). (78,79)

Se ha notificado que, además del radical hidroxilo, la formación secundaria del radical carbonato ( $\text{CO}_3^{\bullet}$ ) también tiene capacidad oxidativa sobre el ADN, pero en una menor medida. En comparación con  $\text{HO}^{\bullet}$ ,  $\text{CO}_3^{\bullet}$  no produce oxidación de ribosa (por lo tanto, no se rompe la cadena), solo la base de guanina se oxida y solo se necesita una vía de reparación del ADN para revertir las modificaciones oxidativas. (78,80)

De igual manera, los radicales libres pueden generar daño en el ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmt), contribuyendo a la disfunción mitocondrial, y, en consecuencia, un aumento en el estrés oxidativo. El ADNmt es más susceptible a la oxidación debido a que no presenta histonas; está constantemente en contacto con ERO; solo unas pocas bases son no codificantes y presenta menos mecanismos reparatorios en comparación con el ADN no mitocondrial, lo que aumenta fuertemente las probabilidades de mutagénesis inducida por oxidación y daño en la morfología mitocondrial. (46,64,79)

Zhu et al. Encontró que en cerebros post mortem de pacientes con EA, el ADNmt resultó dañado en comparación con el control sano de la misma edad, lo que sugiere que las mitocondrias son menos funcionales y mantiene el ambiente oxidativo en el cerebro. Además, el daño en el ADN aumenta la tasa de mutación e inestabilidad genómica, activándose vías de señalización que promueven la muerte neuronal, principalmente autofagia. (52,64)



**Fig. 6: ESQUEMATIZACIÓN DE LA OXIDACIÓN DEL ADN NEURONAL Y MITOCONDRIAL.** Los altos niveles de ERO en el cerebro, como el oxígeno singlete y el peróxido de hidrógeno, pueden causar daños irreversibles en el ADN, tanto celular como mitocondrial. Las alteraciones en el material genético inducen a la neurodegeneración y disfunción mitocondrial, agravando la situación oxidativa del ambiente cerebral. González. M., Elaboración propia. (2022)

## 5. USO DE ANTIOXIDANTES COMO TERAPIA

Producto de que el estrés oxidativo juega un papel importante en la EA, se ha considerado a los antioxidantes como un destacable objetivo terapéutico. Por definición, un compuesto antioxidante es una molécula endógena o exógena que "cuando está presente en concentraciones bajas, retrasa o inhibe significativamente la oxidación del sustrato". En las células, la defensa para prevenir los daños mediados por ERO está mediada por antioxidantes que actúan química o enzimáticamente, donde los posibles mecanismos son a) eliminación de ERO; b) extinción de fuentes de ERO; y c) regeneración de antioxidantes endógenos. (45,50)

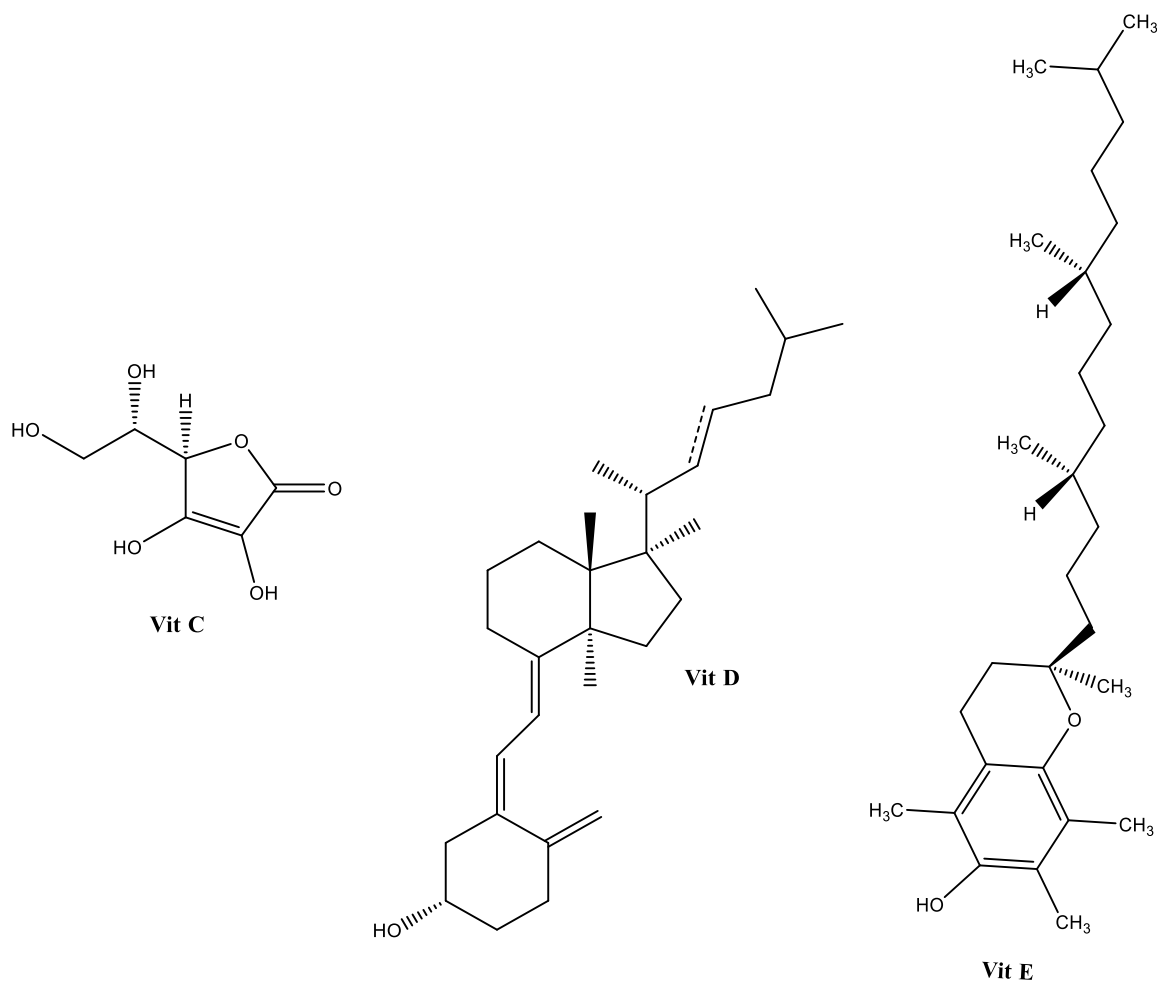
Con relación a esto, estudios enfocados en productos naturales, como lo son los polifenoles, carotenoides, vitaminas y otros compuestos, han demostrado que juegan un papel importante en la prevención de enfermedades neurodegenerativas al considerarse como factores protectores de la EA, al tener capacidad antioxidante a nivel de tejido cerebral. (81)

### 5.1. VITAMINAS

Se caracterizan por ser sustancias exógenas, donde se destaca la vitamina E, ya que se ha visto que es un potente antioxidante, y, por lo tanto, tiene función neuroprotectora. Otras vitaminas con capacidad antioxidante son las vitaminas C y D. Su estructura química se puede observar en la Fig. 7. (82)

La vitamina E es un componente antioxidante lipídico ubicado en las membranas biológicas que consta de dos categorías: tocoferoles y tocotrienoles, cada uno con 4 análogos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . En el cerebro, casi la totalidad de vitamina E detectada es  $\alpha$ -tocoferol. Su mecanismo actúa sobre las lipoproteínas liposolubles, lipoproteínas de baja densidad y

lípidos insaturados de la membrana neuronal, eliminando los radicales libres y deteniendo la propagación de la lipoperoxidación, manteniendo así la integridad celular y el correcto desarrollo del tejido cerebral y sistema nervioso, lo que ilustra como un factor antioxidante esencial para la neuroprotección. (46,69)



**Fig. 7: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LAS VITAMINAS CON CAPACIDAD ANTIOXIDANTE.** González, M. Elaboración propia. (2022)

La vitamina E no logra atravesar la barrera hematoencefálica por sí sola, requiriendo ayuda de un transportador específico denominado “proteína de transferencia de  $\alpha$ -tocoferol” ( $\alpha$ -TTP). Se ha propuesto que una deficiencia de este transportador conduce a una deficiencia de la vitamina E en el tejido nervioso, lo que contribuye a una acumulación excesiva de RL en el cerebro y aumenta el riesgo de desarrollar EA. Además, los resultados de muchos estudios han demostrado que se observa escasez de este portador en pacientes que padecen EA. (83,84)

Un metaanálisis realizado por Browne, D., et. al. (2019) demostró que 12 de 17 estudios transversales concluyeron que los pacientes con EA presentaban niveles más bajos de vitamina E, tanto en suero, plasma y LCR, en comparación con los controles. Además, presentaban un aumento de los marcadores de daño oxidativo. En otros ensayos clínicos, en el cual se utilizó ratones experimentales, se les administró  $\alpha$ -tocoferol en distintas dosis y se observó una disminución de los niveles de proteína tau hiperfosforiladas, independiente de la dosis. (83,85)

Todos estos resultados sugieren que el uso de vitamina E podría constituir otra forma eficaz de tratamiento de la EA, sin embargo, no hay pruebas suficientes y se necesitan más ensayos clínicos que estudien las otras isoformas, por lo que se necesita más investigación. (84)

La vitamina C actúa como un agente reductor de metales como el hierro y el cobre en el cuerpo, y puede ser oxidada por la mayoría de las especies reactivas oxidativas/nitrosativas. En este sentido, se ha notificado de que existe una actividad sinérgica entre la vitamina C y E. La vitamina C, al ser un aceptor de electrones soluble en agua, evita que se acumulen RL en la membrana y haya exceso de lípidos con ERO, que son productos secundarios de una dieta con déficit de vitamina E. Morris et al. demostró que el consumo simultáneo de vitamina C y E posiblemente podría disminuir el riesgo de aparición de la EA, pero en la actualidad, esta premisa aún sigue inconclusa. (44,69)



La vitamina D tiene propiedades antiinflamatorias y anti-amiloides, ya que induce a la eliminación de A $\beta$  del cerebro a través de la fagocitosis y la degradación enzimática. Además, apoya la neurotransmisión, la plasticidad sináptica y la neuroprotección, ya que influye en la homeostasis del calcio, mejorando la cognición. Se ha demostrado que los macrófagos derivados de pacientes con EA muestran una capacidad mejorada para eliminar las placas amiloides después del tratamiento con Vitamina D, y el número de placas amiloides en ratones transgénicos disminuyó considerablemente cuando se alimentaban con una dieta rica en esta molécula. (69,84,86)

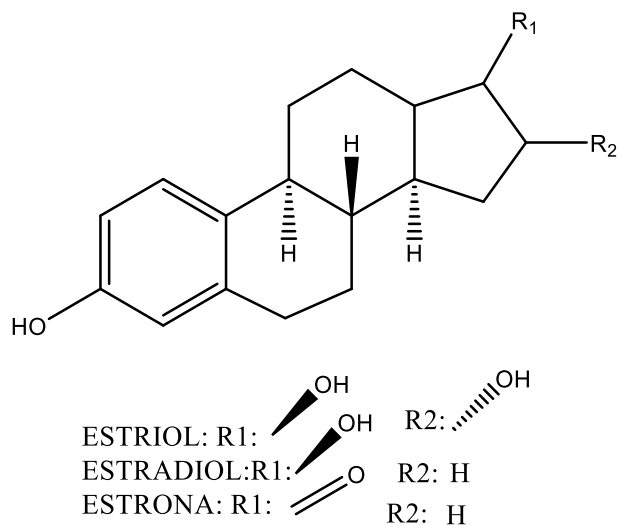
En 2022, Bivona, G., et. al. demostró que los niveles séricos de vitamina D en pacientes con EA eran considerablemente menores en comparación con grupos controles. Además, se reveló que los individuos que tenían insuficiencia de 25(OH)D tenían el doble de riesgo de aparición y que las concentraciones séricas por debajo de 25 nmol/L se asociaron con una mayor incidencia de EA. (86)

Al igual que las vitaminas anteriores, la vitamina D no puede considerarse un biomarcador de la EA, ya que su medición no mejora los indicadores clínicos en estos pacientes y los resultados sobre este tema son pocos e inconsistentes, por lo que se necesitan mayor cantidad de estudios para su uso y administración en estos pacientes. (46)

## 5.2. ESTRÓGENO

Los estrógenos, tanto *in vivo* como *in vitro*, tiene comportamiento antioxidante, lo cual podría dar el fundamento del porqué la EA es más frecuente en mujeres e infrecuente en adultas postmenopáusicas con terapia de reemplazo hormonal, pudiendo ser considerado como un factor protector y modulador del envejecimiento cognitivo. Se ha evidenciado que administrar estrógeno, ya sea en forma estriol, estradiol o estrona, cuya estructura química se puede observar en la Fig. 8, a pacientes de alto riesgo puede disminuir potencialmente la inflamación neuronal y la EA en mujeres mayores, dado principalmente por sus

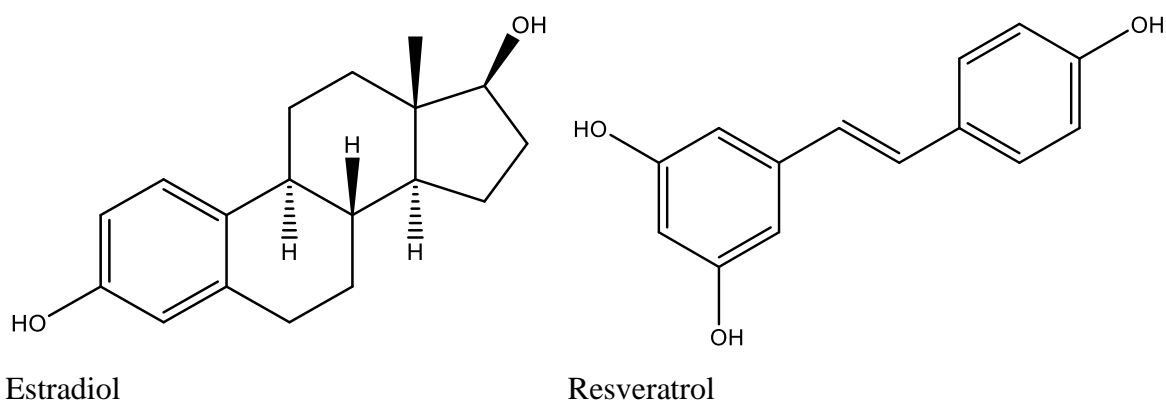
características bioquímicas y porque la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala cerebral y otras áreas del cerebro relacionadas con la patología de la EA presentan una alta densidad de receptores de estrógeno. (87,88)



**Fig. 8: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS ESTRÓGENOS.** Los estrógenos son derivados químicos del ciclopentanoperhidrofenantreno, esteroides formados por tres anillos ciclohexanos y un anillo de ciclo pentano. Si bien todos los estrógenos comparten el mismo esqueleto, su diferencia radica en sus radicales (R1 y R2).

El mecanismo de acción del estrógeno en la patogenia de la EA aún no está claro, pero se ha propuesto que este regula negativamente la expresión de MMP-9, receptor asociado a enfermedades inflamatorias y degradativas crónicas, vasoconstricción y muerte neuronal. Además, participa en la destrucción del péptido A $\beta$  y la proteína tau hiperfosforilada al aumentar la síntesis de enzimas de destrucción como las metaloproteinasas-2 y -9, la neprilisina y la enzima degradadora de insulina (IDE). (69,89)

Un estudio realizado por Kong, D., et. al. (2019), demostró que el resveratrol, sustancia química con estructura similar a la del estrógeno, cuya comparación se puede observar en la Fig. 9, logró disminuir significativamente los niveles cerebrales de superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GSH-Px), catalasa (CAT) y hemooxigenasa-1 (HO-1), todos ellos marcadores tisulares de estrés oxidativo en ratones que presentaban EA. Además, se midió los niveles de péptido  $\beta$ -Amiloide en el tejido cerebral de ratones post exposición a resveratrol mediante ELISA, observándose una tendencia a la disminución en la expresión de la proteína, sugiriendo que esta molécula podría tener un efecto antioxidante semejante al estrógeno que favorece el retraso en la aparición de la enfermedad. En un ensayo aleatorizado, la suplementación con resveratrol oral estabilizó los niveles de A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42 en LCR. (88,89)



**Fig. 9: COMPARACIÓN ESTRUCTURAL ENTRE EL ESTRADIOL Y EL RESVERATROL.** El estrógeno más potente, estudiado y presente en el suero humano es el estradiol, el cual está compuesto por 3 anillos ciclohexanos (siendo uno de ellos un anillo fenólico) y un anillo de ciclopentano, teniendo en total 18 átomos de carbono. Además, tiene un OH en C3 y otro en C17, en posición beta. Por otro lado, la estructura del resveratrol está compuesta por 2 anillos fenólicos unidos por un doble enlace estireno. González, M., Elaboración propia. (2022)

Es necesario analizar aún más evidencia científica relacionada con el uso de estrógenos y/o estructuras similares en la prevención de la EA, puesto que no se recomienda administrar esta hormona en etapas postmenopáusicas, ya que tiene una mayor relación con el cáncer de mama, los coágulos sanguíneos y el cáncer de ovario. (87–89)

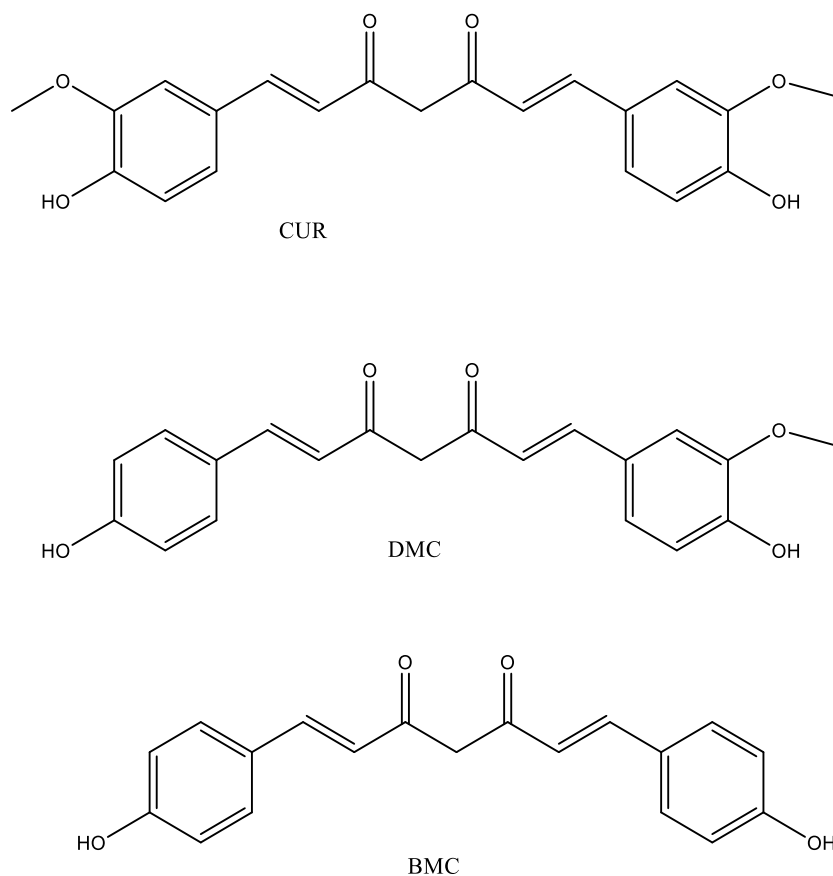
### **5.3. COMPUESTOS POLIFENÓLICOS**

En los últimos años, el enfoque dietético como medida terapéutica para la prevención de la EA ha cobrado gran popularidad en la comunidad científica, habiendo múltiples estudios que sugieren que el consumo de frutas y verduras ricas en polifenoles disminuyen la morbilidad y mortalidad de las enfermedades neurodegenerativas, dada por su función inhibitoria del estrés oxidativo. Se ha demostrado que ejercen su función eliminando directamente a los radicales libres y/o aumentando los niveles de glutatión peroxidasa o de superóxido dismutasa. (46,69)

Estructuralmente, son compuestos naturales que presentan anillos fenólicos, con diferentes niveles de grupos hidroxilo unidos a ellos. En la actualidad, se conocen más de 8000 estructuras diferentes distribuidas en múltiples grupos, pero en relación con la patología de la EA, son principalmente 3: curcumina, quercetina y ácido tánico. (90,91)

Los curcuminoides son compuestos polifenólicos bioactivos identificados en la cúrcuma, donde se destaca la curcumina (CUR), demetoxicurcumina (DMC) y bisdemetoxicurcumina (BMC), cuyas estructuras químicas se observan en la Fig. 10. Entre los curcuminoides, CUR representa el 77%, DMC representa el 17% y BMC representa el 3-6%. La curcumina ha atraído mucha atención en las últimas décadas debido a su potencial como agente terapéutico, ya que tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiamiloides. Este es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica sin complicaciones y ejercer roles terapéuticos mediante la inhibición de las peroxidasas, disminución de la agregación de A $\beta$  y la reducción de la neuroinflamación. Se ha descubierto que reduce la liberación de ERO al estimular los

neutrófilos e inhibir la activación de las citocinas proinflamatorias TNF-  $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ . Esto conduce a una disminución de los principales mecanismos de inflamación de las citocinas, aliviando la neurodegeneración. (46,69,82,91)



**Fig. 10: ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE CURCUMINOIDES.** Los curcuminoides forman entre el 3 – 5% de la composición química de la cúrcuma. Los principales curcuminoides notificados en la literatura son la curcumina (CUR), demetoxicurcumina (DMC) y bisdemetoxicurcumina (BMC). González. M., Elaboración propia. (2022)

Desafortunadamente, la curcumina tiene una baja biodisponibilidad en sangre y tejido cerebral, además de que sufre reacciones y alteraciones a nivel hepático e intestinal, como la glucuronidación y modificación por sulfatos, por lo que aún se necesitan avances con relación a la posología y administración de este antioxidante para ejercer su correcta función en esta patología, además de estudios que busquen métodos para aumentar su concentración y biodisponibilidad. (90,91)

Se ha descubierto que, tanto la quercetina como el ácido tánico, tienen función antiinflamatoria, antioxidantes e influencia en el procesamiento de la Proteína Precursora de Amiloide (APP), disminuyendo los niveles del péptido A $\beta$  *in vitro*. Sin embargo, ninguno de estos dos compuestos logra atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que no son candidatos para uso terapéutico de la EA. (90,92)

#### **5.4. CAROTENOIDES**

Los carotenoides son pigmentos isoprenoides solubles en lípidos derivados de plantas presentes en muchas frutas, verduras y microalgas, los cuales los protegen contra la fotooxidación eliminando de radicales libres, la peroxidación de lípidos y oxidación de proteínas. También aumenta los niveles de enzimas antioxidantes endógenas, como la catalasa y la superóxido dismutasa. (82,93)

El elemento estructural fundamental de los carotenoides es una estructura de polienos que consta de una secuencia de enlaces C=C conjugados. Esta característica le da la capacidad de interactuar con el oxígeno singlete y otros radicales libres, actuando como antioxidantes eficaces a través de varias vías, tales como la aceptación/donación de electrones, la aceptación/abstracción de hidrógeno y el enfriamiento físico. Además, la presencia de átomos de oxígeno en su estructura los hace más sensibles a la captación de RL. Por ejemplo, la fucoxantina posee seis átomos de oxígeno y un propileno en su estructura, lo

que lo hace altamente propenso a la captación de RL, y, por lo tanto, posee una alta capacidad antioxidante. (30,67,94)

Debido a su solubilidad, los carotenoides están involucrados en la eliminación de radicales en la fase lipídica, por lo que juegan un rol importante dentro de las membranas biológicas, incluyendo plasma, mitocondrias y membranas del núcleo. Por lo tanto, son una buena fuente de eliminación de la peroxidación lipídica y resguardo de las mitocondrias neuronales. Los carotenoides son altamente polares e hidrofóbicos, siendo solubles solo en solventes orgánicos. Además, la mayoría son lipofílicos, otorgándoles la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica. Estudios en animales han demostrado que ciertos carotenoides ejercen efectos neuroprotectores, reduciendo el ambiente oxidativo en el cerebro y suprimiendo la respuesta neuroinflamatoria, al inhibir la actividad del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, las citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ), y los mediadores endoteliales como ICAM-1. (30,67,81,93)

Como indica la Tabla 3, los carotenoides más efectivos para inhibir la agregación de A $\beta$  notificados en la literatura son el licopeno, luteína, fucoxantina, astaxantina, y crocina. Los mecanismos antioxidantes son similares en todos los compuestos, dado principalmente a la semejanza estructural de cada uno de ellos, aunque pueden diferir en ciertas características, como las estructuras cíclicas y acíclicas, o la presencia o ausencia de grupos hidroxilo. (81)

**Tabla 3: MECANISMO ANTIOXIDANTE DE LOS CAROTENOIDES**

<b>Carotenoide</b>	<b>Mecanismo antioxidante</b>	<b>Referencia</b>
Licopeno	Disminuyen los niveles de malondialdehído (MDA) y aumenta la actividad de la glutatión peroxidasa (GSH).	(95)
Crocina	Aumenta los niveles de glutatión.	(96)
Luteína	Los grupos hidroxilo en su estructura le dan la propiedad de ser polar e hidrófila, lo que le permite reaccionar mejor con el oxígeno del suero y ceder sus electrones a las especies reactivas de oxígeno (ERO) para finalmente estabilizar la molécula.	(97)
Astaxantina	Previene la peroxidación de lípidos de las membranas celulares al neutralizar/eliminar radicales libres y estimular la expresión de SOD y otras enzimas antioxidantes endógenas.	(98)
Fucoxantina	Estimula la actividad de las enzimas peroxidasa, catalasa, superóxido dismutasa y ascorbato peroxidasa. Alta sensibilidad para captar y estabilizar los radicales libres.	(94)

González, M., Elaboración propia. (2022)



## 5.5. COMPUESTOS SINTÉTICOS

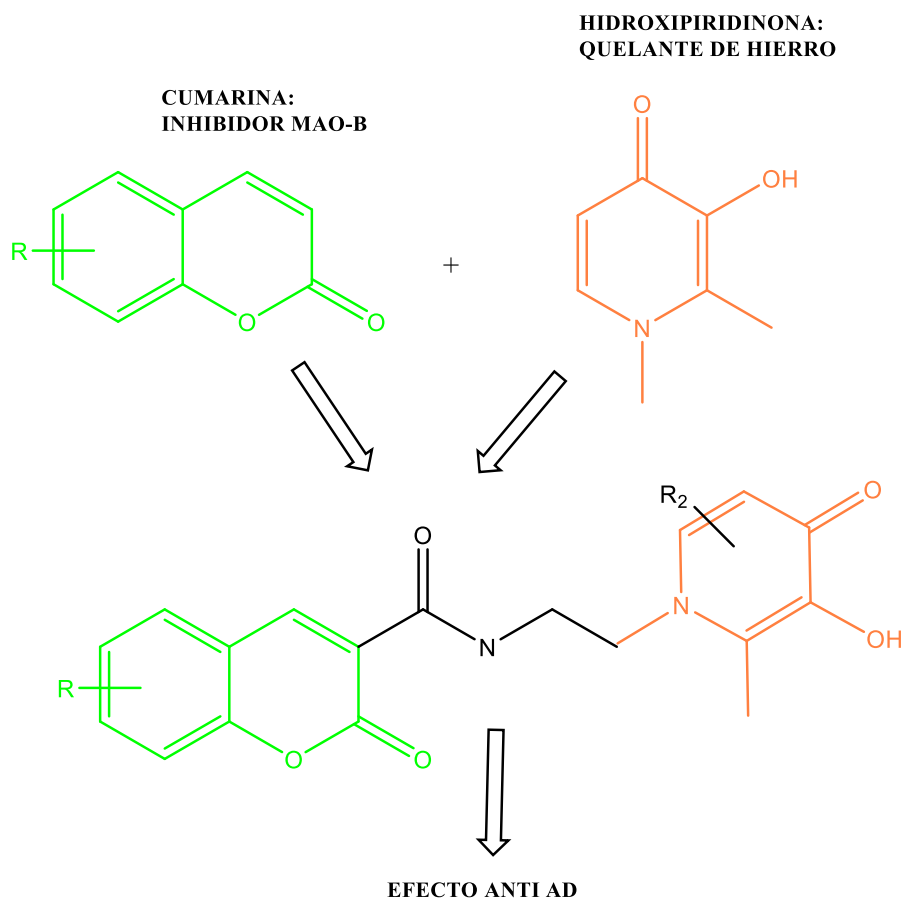
Existen antecedentes de muchas sustancias de origen sintético que han mostrado actividad antioxidante, la cual se ha relacionado directamente con un efecto neuroprotector y una potencial aplicación contra la EA. (99)

Recientemente, Jiang, et. al. reportó la síntesis, purificación y caracterización de una molécula derivada de la hibridación entre cumarina e hidroxipiridinona. La cumarina es un compuesto sintético y orgánico con capacidad de inhibir la enzima monoamino oxidasa B (MAO-B), cuya función es destruir intracelularmente varias aminas, incluyendo la serotonina y las catecolaminas. De esta manera, se resguarda que los neurotransmisores en el hipocampo no sean degradados y se eviten la sintomatología característica de la EA. Por otro lado, la hidroxipiridinona es un quelante de baja toxicidad y alta afinidad al hierro y otros iones metálicos, que recientemente se está utilizando para tratamiento de enfermedades asociadas con el exceso de estos metales, por ejemplo, las enfermedades neurodegenerativas. Mediante este mecanismo, se previene la reacción de Fenton en las células neuronales y se evita el daño del ADN. Además, tiene propiedades antioxidantes debido a la presencia del sitio de unión “L1-like 3-hydroxypyrid-one” el cual secuestra especies oxidantes. (100–102)

Como se observa en la Fig. 11, la síntesis de fármacos diseñados que contengan a ambos compuestos podría tener una actividad sinérgica con propiedades antioxidantes, anti-acetilcolinesterasa y anti-agregación beta amiloide, actuando directamente sobre la disfunción cognitiva de la EA. (100)

Estudios *in vitro* realizados en ratones demostraron que todos los compuestos diseñados mostraron propiedades anti-MAO-B y actividad quelante de hierro. Además, uno de los compuestos obtenidos ejerció actividad citoprotectora contra el daño celular inducido por el péptido A $\beta$ <sub>42</sub> y el estrés oxidativo, mejorando significativamente el deterioro cognitivo de los ratones, demostrado mediante análisis de la prueba de Morris en un laberinto acuático,

por lo tanto, el uso de este fármaco podría ser un potencial efecto anti-aparición de la EA (Anti-AD). (99,100)



**Fig. 11: HIBRIDACIÓN ENTRE CUMARINA Y LA HIDROXIPYRIDINONA.** El diseño de quelantes de hierro con actividad inhibitoria de la MAO-B y antioxidante es una estrategia atractiva en contra de la progresión de la EA. Tomado y adaptado de Jiang, et. al. (2020) (100)

## CONCLUSIONES

El estrés oxidativo está estrechamente relacionado con la patogenia de la EA, teniendo un rol importante en la degeneración y disfunción del tejido cerebral. Con relación a esto, los niveles excesivos de ERO traen como consecuencia la disfunción mitocondrial, desregulación de la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  y, por sobre todo, excitotoxicidad, destrucción y muerte celular, alterando permanentemente las funciones neurológicas.

Los mecanismos neurodegenerativos del estrés oxidativo actúan a nivel de las biomoléculas del tejido cerebral y en proteínas implicadas en la patogenia. Los más descritos en la literatura actual son la oxidación de los lípidos insaturados de la membrana neuronal y la oxidación del ADNmt, dada por las características morfológicas y fisiológicas del tejido cerebral que lo hacen más susceptible a daños tisulares provocados por el estrés oxidativo.

A pesar de que se sabe que el daño oxidativo promueve la muerte celular mediante apoptosis y autofagia, en los últimos años se han propuestos nuevos mecanismos activados por ERO y otro RL que inducen a la neurodegeneración, principalmente la ferroptosis. Otros procesos como la necroptosis o partanatos siguen siendo inconclusos, por lo que es necesario seguir actualizando información entre la muerte neuronal, estrés oxidativo y progreso de la EA.

Las principales fuentes de ERO en el tejido cerebral son las mitocondrias disfuncionales y células inmunitarias reclutadas por el proceso inflamatorio provocado por proteínas neurotóxicas, que, a su vez, se agregan en mayor proporción cuando existe este ambiente oxidativo.

Hasta el momento, la evidencia científica acerca del rol que pueden tener los antioxidantes en la profilaxis de la EA es aún inconclusa, dado a que los ensayos clínicos en humanos son aún insuficientes e incluyen bajas cohortes de participación, y, además, requieren de análisis longitudinales que consideren largos periodos de tiempo para el establecimiento de resultados. Sin embargo, los estudios resultan ser positivos y se sugiere que el consumo mantenido de alimentos que contengan compuestos polifenólicos, vitaminas solubles en grasa, carotenoides u otros antioxidantes, ya sean naturales o sintéticos, podrían ser un factor protector para la aparición de la EA.

La literatura actual arroja que la comunidad científica presenta un gran interés en la síntesis de compuestos con capacidad antioxidante y quelante de metales, principalmente hierro, como método profiláctico y factor neuroprotector, ampliando las opciones de supresión del estrés oxidativo. Con relación a esto, es necesario establecer nuevos estudios que abarquen más variables entre la hibridación de estas moléculas y las características de la EA, así como también información necesaria acerca de la posología, vía de administración, efectividad, toxicidad, etc. Siendo indispensable los ensayos clínicos en humanos. Por lo mismo, se recomienda actualizar constantemente los datos acerca de los compuestos sintéticos con capacidad antioxidante en la prevención de la EA.

En una proyección a futuro, es importante darle importancia y protagonismo al estrés oxidativo en la prevención, detección y manejo de pacientes con EA, ya que está comprobado y demostrado el destacable rol que cumple en la patogenia de la enfermedad, por lo que su estudio puede ser de gran utilidad para disminuir la incidencia (al permitir el diagnóstico temprano) y prevalencia (al inhibir su poder citotóxico), contribuyendo a una mejor esperanza de vida para estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Kuring JK, Mathias JL, Ward L. Risk of Dementia in persons who have previously experienced clinically-significant Depression, Anxiety, or PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Affect Disord.* 1 de septiembre de 2020;274:247-61.
2. Pichot P, López-Ibor Aliño JJ, Valdés Miyar M. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-IV. Barcelona: Masson; 2001.
3. Cummings J, Ritter A, Rothenberg K. Advances in Management of Neuropsychiatric Syndromes in Neurodegenerative Diseases. *Curr Psychiatry Rep.* 8 de agosto de 2019;21(8):79.
4. Reith W. Neurodegenerative Erkrankungen. *Radiol.* 1 de marzo de 2018;58(3):241-58.
5. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 5 de julio de 2017;9(7):a028035.
6. Fuente-Rocha J de la, Fuente-Rocha J de la. Taupatía en la enfermedad de Alzheimer. *Med Interna México.* agosto de 2017;33(4):515-21.
7. Wolf LK, Gunderman RB. Dementia Care in Radiology. *AJR Am J Roentgenol.* enero de 2020;214(1):34-6.
8. Brettschneider J, Del Tredici K, Irwin DJ, Grossman M, Robinson JL, Toledo JB, et al. Sequential distribution of pTDP-43 pathology in behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD). *Acta Neuropathol (Berl).* marzo de 2014;127(3):423-39.
9. Yoshida M. [Neuropathology of tauopathy]. *Brain Nerve Shinkei Kenkyu No Shinpo.* diciembre de 2013;65(12):1445-58.
10. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:5541-54.

11. Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol (Berl)*. diciembre de 2014;128(6):755-66.
12. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol*. septiembre de 2011;10(9):785-96.
13. Janocko NJ, Brodersen KA, Soto-Ortolaza AI, Ross OA, Liesinger AM, Duara R, et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease differ significantly from neurofibrillary tangle-predominant dementia. *Acta Neuropathol (Berl)*. noviembre de 2012;124(5):681-92.
14. Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JC. Enfermedad de Alzheimer: actualización clínica sobre epidemiología, fisiopatología y diagnóstico. *Australas Psychiatry*. 1 de agosto de 2018;26(4):347-57.
15. Keuck L. Slicing the cortex to study mental illness: Alois Alzheimer's pictures of equivalence. *Prog Brain Res*. 2017;233:25-51.
16. Donoso A. La enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr*. noviembre de 2003;41:13-22.
17. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. junio de 2009;11(2):111-28.
18. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;57(2):317-30.
19. Serrano-Pozo A, Growdon JH. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *J Alzheimers Dis JAD*. 2019;67(3):795-819.

20. Luchsinger JA, Cabral R, Eimicke JP, Manly JJ, Teresi J. Glycemia, Diabetes Status, and Cognition in Hispanic Adults Aged 55–64 Years. *Psychosom Med.* agosto de 2015;77(6):653-63.
21. Palta P, Rippon B, Tahmi M, Pardo M, Johnson A, Tomljanovic Z, et al. Sex differences in in vivo tau neuropathology in a multiethnic sample of late middle-aged adults. *Neurobiol Aging.* 1 de julio de 2021;103:109-16.
22. Lanfranco G R, Manríquez-Navarro P, Avello G L, Canales-Johnson A. Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. *Rev Médica Chile.* septiembre de 2012;140(9):1191-200.
23. Rajamaki B, Hartikainen S, Tolppanen AM. The effect of comorbidities on survival in persons with Alzheimer's disease: a matched cohort study. *BMC Geriatr.* 9 de marzo de 2021;21(1):173.
24. Jiménez D, Lavados M, Guillon M, Jiménez D, Lavados M, Guillon M. Sospecha de demencia en la atención primaria: la pieza clave del programa de Garantías Explícitas en Salud (GES) de Alzheimer y otras demencias. *Rev Médica Chile.* julio de 2020;148(7):1045-6.
25. Walton CC, Begelman D, Nguyen W, Andersen JK. Senescence as an Amyloid Cascade: The Amyloid Senescence Hypothesis. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:129.
26. Pandey G, Ramakrishnan V. Invasive and non-invasive therapies for Alzheimer's disease and other amyloidosis. *Biophys Rev.* 1 de octubre de 2020;12(5):1175-86.
27. Šimić G, Babić Leko M, Wray S, Harrington C, Delalle I, Jovanov-Milošević N, et al. Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. *Biomolecules.* 6 de enero de 2016;6(1):6.
28. Xin SH, Tan L, Cao X, Yu JT, Tan L. Clearance of Amyloid Beta and Tau in Alzheimer's Disease: from Mechanisms to Therapy. *Neurotox Res.* 1 de octubre de 2018;34(3):733-48.

29. Goyal D, Shuaib S, Mann S, Goyal B. Rationally Designed Peptides and Peptidomimetics as Inhibitors of Amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) Aggregation: Potential Therapeutics of Alzheimer's Disease. *ACS Comb Sci*. 13 de febrero de 2017;19(2):55-80.
30. Manochkumar J, Doss CGP, El-Seedi HR, Efferth T, Ramamoorthy S. The neuroprotective potential of carotenoids in vitro and in vivo. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. octubre de 2021;91:153676.
31. Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee H gon, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. agosto de 2014;1842(8):1240-7.
32. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;57(4):1041-8.
33. Mario ÁS, Ivonne P, Arnoldo PS, Marilet ÁS, Lázaro Á. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Mex Neurocienc*. 2008;9(3):196-201.
34. Konovalova J, Gerasymchuk D, Parkkinen I, Chmielarz P, Domanskyi A. Interplay between MicroRNAs and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 30 de noviembre de 2019;20(23):E6055.
35. Meldolesi J. News about Therapies of Alzheimer's Disease: Extracellular Vesicles from Stem Cells Exhibit Advantages Compared to Other Treatments. *Biomedicines*. 5 de enero de 2022;10(1):105.
36. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1161.
37. Lichtenthaler SF.  $\alpha$ -secretase in Alzheimer's disease: molecular identity, regulation and therapeutic potential. *J Neurochem*. enero de 2011;116(1):10-21.
38. Fleisher AS, Raman R, Siemers ER, Becerra L, Clark CM, Dean RA, et al. Phase 2 safety trial targeting amyloid beta production with a gamma-secretase inhibitor in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. agosto de 2008;65(8):1031-8.



39. Behrens S, Rattinger GB, Schwartz S, Matyi J, Sanders C, DeBerard MS, et al. Use of FDA approved medications for Alzheimer's disease in mild dementia is associated with reduced informal costs of care. *Int Psychogeriatr.* octubre de 2018;30(10):1499-507.
40. Chen GF, Xu TH, Yan Y, Zhou YR, Jiang Y, Melcher K, et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin.* septiembre de 2017;38(9):1205-35.
41. Frenkel-Pinter M, Richman M, Belostozky A, Abu-Mokh A, Gazit E, Rahimpour S, et al. Selective Inhibition of Aggregation and Toxicity of a Tau-Derived Peptide using Its Glycosylated Analogues. *Chem Weinh Bergstr Ger.* 18 de abril de 2016;22(17):5945-52.
42. Meldolesi J. Alzheimer's disease: Key developments support promising perspectives for therapy. *Pharmacol Res.* agosto de 2019;146:104316.
43. Kverno K. New Treatment Aimed at Preventing Alzheimer's Dementia. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* mayo de 2022;60(5):11-4.
44. Juszczak G, Mikulska J, Kasperek K, Pietrzak D, Mrozek W, Herbet M. Chronic Stress and Oxidative Stress as Common Factors of the Pathogenesis of Depression and Alzheimer's Disease: The Role of Antioxidants in Prevention and Treatment. *Antioxid Basel Switz.* 9 de septiembre de 2021;10(9):1439.
45. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol.* abril de 2018;14:450-64.
46. Tadokoro K, Ohta Y, Inufusa H, Loon AFN, Abe K. Prevention of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease by Novel Antioxidative Supplements. *Int J Mol Sci.* 13 de marzo de 2020;21(6):E1974.
47. Tönnies E, Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD.* 2017;57(4):1105-21.

48. Bhatia V, Sharma S. Role of mitochondrial dysfunction, oxidative stress and autophagy in progression of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 15 de febrero de 2021;421:117253.
49. Chirino YI, Orozco-Ibarra M, Pedraza-Chaverrí J. Evidencias de la participación del peroxinitrito en diversas enfermedades. *Rev Investig Clínica.* agosto de 2006;58(4):350-8.
50. Albert Cabrera MJ, Martínez Pérez R, Gutiérrez Ravelo A, Hakim Rodríguez D, Pérez Davison G. Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Cuba Farm.* septiembre de 2014;48(3):508-18.
51. Mangalmurti A, Lukens JR. How neurons die in Alzheimer's disease: Implications for neuroinflammation. *Curr Opin Neurobiol.* 9 de junio de 2022;75:102575.
52. Taucher E, Mykoliuk I, Fediuk M, Smolle-Juettner FM. Autophagy, Oxidative Stress and Cancer Development. *Cancers.* 23 de marzo de 2022;14(7):1637.
53. Park H, Kang JH, Lee S. Autophagy in Neurodegenerative Diseases: A Hunter for Aggregates. *Int J Mol Sci.* 10 de mayo de 2020;21(9):E3369.
54. Zare-Shahabadi A, Masliah E, Johnson GVW, Rezaei N. Autophagy in Alzheimer's disease. *Rev Neurosci.* 2015;26(4):385-95.
55. Gupta R, Ambasta RK, Pravir Kumar null. Autophagy and apoptosis cascade: which is more prominent in neuronal death? *Cell Mol Life Sci CMLS.* diciembre de 2021;78(24):8001-47.
56. Long HZ, Cheng Y, Zhou ZW, Luo HY, Wen DD, Gao LC. The key roles of organelles and ferroptosis in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* junio de 2022;100(6):1257-80.
57. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, et al. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell.* 5 de octubre de 2017;171(2):273-85.

58. Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death Differ.* enero de 2019;26(1):99-114.
59. Fatokun AA, Dawson VL, Dawson TM. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol.* abril de 2014;171(8):2000-16.
60. Robinson N, Ganesan R, Hegedűs C, Kovács K, Kufer TA, Virág L. Programmed necrotic cell death of macrophages: Focus on pyroptosis, necroptosis, and parthanatos. *Redox Biol.* septiembre de 2019;26:101239.
61. Grimm A, Friedland K, Eckert A. Mitochondrial dysfunction: the missing link between aging and sporadic Alzheimer's disease. *Biogerontology.* abril de 2016;17(2):281-96.
62. Padurariu M, Ciobica A, Lefter R, Serban IL, Stefanescu C, Chirita R. The oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Psychiatr Danub.* diciembre de 2013;25(4):401-9.
63. Hirai K, Aliev G, Nunomura A, Fujioka H, Russell RL, Atwood CS, et al. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1 de mayo de 2001;21(9):3017-23.
64. Zhu X, Raina AK, Lee HG, Casadesus G, Smith MA, Perry G. Oxidative stress signalling in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 12 de marzo de 2004;1000(1-2):32-9.
65. Reiss AB, Ahmed S, Dayaramani C, Glass AD, Gomolin IH, Pinkhasov A, et al. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: A potential pathway to treatment. *Exp Gerontol.* julio de 2022;164:111828.
66. Abramov AY, Potapova EV, Dremin VV, Dunaev AV. Interaction of Oxidative Stress and Misfolded Proteins in the Mechanism of Neurodegeneration. *Life Basel Switz.* 30 de junio de 2020;10(7):E101.
67. Mohammadzadeh Honarvar N, Saedisomeolia A, Abdolahi M, Shayeganrad A, Taheri Sangsari G, Hassanzadeh Rad B, et al. Molecular Anti-inflammatory Mechanisms of

- Retinoids and Carotenoids in Alzheimer's Disease: a Review of Current Evidence. *J Mol Neurosci* MN. marzo de 2017;61(3):289-304.
68. Liu P, Wang Y, Sun Y, Peng G. Neuroinflammation as a Potential Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. *Clin Interv Aging*. 2022;17:665-74.
69. Sinyor B, Mineo J, Ochner C. Alzheimer's Disease, Inflammation, and the Role of Antioxidants. *J Alzheimers Dis Rep*. 16 de junio de 2020;4(1):175-83.
70. Subhramanyam CS, Wang C, Hu Q, Dheen ST. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Semin Cell Dev Biol*. octubre de 2019;94:112-20.
71. Peña-Bautista C, Baquero M, Vento M, Cháfer-Pericás C. Free radicals in Alzheimer's disease: Lipid peroxidation biomarkers. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. abril de 2019;491:85-90.
72. Peña-Bautista C, Carrascosa-Marco P, Oger C, Vigor C, Galano JM, Durand T, et al. Validated analytical method to determine new salivary lipid peroxidation compounds as potential neurodegenerative biomarkers. *J Pharm Biomed Anal*. 5 de febrero de 2019;164:742-9.
73. Butterfield DA, Mattson MP. Apolipoprotein E and oxidative stress in brain with relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. mayo de 2020;138:104795.
74. Hauck AK, Huang Y, Hertzell AV, Bernlohr DA. Adipose oxidative stress and protein carbonylation. *J Biol Chem*. 25 de enero de 2019;294(4):1083-8.
75. Gill V, Kumar V, Singh K, Kumar A, Kim JJ. Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules*. 17 de diciembre de 2019;9(12):E888.
76. Carvajal Carvajal C. Productos finales de glicación (AGES) y la nefropatía diabética. *Med Leg Costa Rica*. marzo de 2015;32(1):154-60.

77. Shen CY, Lu CH, Wu CH, Li KJ, Kuo YM, Hsieh SC, et al. The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE-Related Diseases. *Mol Basel Switz.* 27 de noviembre de 2020;25(23):E5591.
78. Poetsch AR. The genomics of oxidative DNA damage, repair, and resulting mutagenesis. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020;18:207-19.
79. Santos RX, Correia SC, Zhu X, Lee HG, Petersen RB, Nunomura A, et al. Nuclear and mitochondrial DNA oxidation in Alzheimer's disease. *Free Radic Res.* abril de 2012;46(4):565-76.
80. Fleming AM, Burrows CJ. On the irrelevancy of hydroxyl radical to DNA damage from oxidative stress and implications for epigenetics. *Chem Soc Rev.* 21 de septiembre de 2020;49(18):6524-8.
81. Lakey-Beitia J, Kumar D J, Hegde ML, Rao KS. Carotenoids as Novel Therapeutic Molecules Against Neurodegenerative Disorders: Chemistry and Molecular Docking Analysis. *Int J Mol Sci.* 7 de noviembre de 2019;20(22):E5553.
82. Grodzicki W, Dziendzikowska K. The Role of Selected Bioactive Compounds in the Prevention of Alzheimer's Disease. *Antioxid Basel Switz.* 11 de marzo de 2020;9(3):E229.
83. Browne D, McGuinness B, Woodside JV, McKay GJ. Vitamin E and Alzheimer's disease: what do we know so far? *Clin Interv Aging.* 18 de julio de 2019;14:1303-17.
84. Mielech A, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Socha K. Vitamins in Alzheimer's Disease-Review of the Latest Reports. *Nutrients.* 11 de noviembre de 2020;12(11):E3458.
85. Meganathan P, Fu JY. Biological Properties of Tocotrienols: Evidence in Human Studies. *Int J Mol Sci.* 26 de octubre de 2016;17(11):E1682.

86. Bivona G, Gambino CM, Lo Sasso B, Scazzone C, Giglio RV, Agnello L, et al. Serum Vitamin D as a Biomarker in Autoimmune, Psychiatric and Neurodegenerative Diseases. *Diagn Basel Switz.* 6 de enero de 2022;12(1):130.
87. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, Berkowitz C, Isaacson RS, Diaz Brinton R, et al. Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection. *J Prev Alzheimers Dis.* 2018;5(4):225-30.
88. Kong D, Yan Y, He XY, Yang H, Liang B, Wang J, et al. Effects of Resveratrol on the Mechanisms of Antioxidants and Estrogen in Alzheimer's Disease. *BioMed Res Int.* 2019;2019:8983752.
89. Jett S, Malviya N, Schelbaum E, Jang G, Jahan E, Clancy K, et al. Endogenous and Exogenous Estrogen Exposures: How Women's Reproductive Health Can Drive Brain Aging and Inform Alzheimer's Prevention. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:831807.
90. Bukhari SNA. Dietary Polyphenols as Therapeutic Intervention for Alzheimer's Disease: A Mechanistic Insight. *Antioxid Basel Switz.* 15 de marzo de 2022;11(3):554.
91. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Mol Basel Switz.* 13 de agosto de 2019;24(16):E2930.
92. Panza F, Solfrizzi V, Seripa D, Imbimbo BP, Lozupone M, Santamato A, et al. Tau-based therapeutics for Alzheimer's disease: active and passive immunotherapy. *Immunotherapy.* septiembre de 2016;8(9):1119-34.
93. Yuan C, Chen H, Wang Y, Schneider JA, Willett WC, Morris MC. Dietary carotenoids related to risk of incident Alzheimer dementia (AD) and brain AD neuropathology: a community-based cohort of older adults. *Am J Clin Nutr.* 12 de noviembre de 2020;nqaa303.
94. Yang H, Xing R, Liu S, Yu H, Li P. Role of Fucoxanthin towards Cadmium-induced renal impairment with the antioxidant and anti-lipid peroxide activities. *Bioengineered.* diciembre de 2021;12(1):7235-47.

95. Chen D, Huang C, Chen Z. A review for the pharmacological effect of lycopene in central nervous system disorders. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. marzo de 2019;111:791-801.
96. Wang C, Cai X, Hu W, Li Z, Kong F, Chen X, et al. Investigation of the neuroprotective effects of crocin via antioxidant activities in HT22 cells and in mice with Alzheimer's disease. *Int J Mol Med*. febrero de 2019;43(2):956-66.
97. Li LH, Lee JCY, Leung HH, Lam WC, Fu Z, Lo ACY. Lutein Supplementation for Eye Diseases. *Nutrients*. 9 de junio de 2020;12(6):E1721.
98. Balendra V, Singh SK. Therapeutic potential of astaxanthin and superoxide dismutase in Alzheimer's disease. *Open Biol*. junio de 2021;11(6):210013.
99. da Silva WMB, de Oliveira Pinheiro S, Alves DR, de Menezes JESA, Magalhães FEA, Silva FCO, et al. Synthesis of Quercetin-Metal Complexes, In Vitro and In Silico Anticholinesterase and Antioxidant Evaluation, and In Vivo Toxicological and Anxiolytic Activities. *Neurotox Res*. abril de 2020;37(4):893-903.
100. Jiang X, Guo J, Lv Y, Yao C, Zhang C, Mi Z, et al. Rational design, synthesis and biological evaluation of novel multitargeting anti-AD iron chelators with potent MAO-B inhibitory and antioxidant activity. *Bioorg Med Chem*. 15 de junio de 2020;28(12):115550.
101. Timoshnikov VA, Selyutina OY, Polyakov NE, Didichenko V, Kontoghiorghes GJ. Mechanistic Insights of Chelator Complexes with Essential Transition Metals: Antioxidant/Pro-Oxidant Activity and Applications in Medicine. *Int J Mol Sci*. 23 de enero de 2022;23(3):1247.
102. Sooknual P, Pingaew R, Phopin K, Ruankham W, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, et al. Synthesis and neuroprotective effects of novel chalcone-triazole hybrids. *Bioorganic Chem*. diciembre de 2020;105:104384.