



universidad
de león



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES

**ASPECTOS GENÉTICOS DE LA ENFERMEDAD
DE ALZHEIMER**

GENETIC ASPECTS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Autor: Paula Sacristán Salazar

GRADO EN BIOLOGÍA

Septiembre, 2021

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. El envejecimiento como factor de riesgo.....	3
2.1 Neuroinflamación relacionada con la edad.....	5
3. Genes relacionados con la enfermedad: <i>APOE</i>	6
3.1 Papel biológico y evolución.....	7
3.2 Proteína <i>APOE</i>	9
3.3 Receptores de <i>APOE</i> y enfermedad de Alzheimer.....	10
3.4 Relación entre las proteínas <i>APOE</i> , beta amiloide y Tau.....	12
3.5 Relación entre la lipidación de <i>APOE</i> y la EA.....	13
3.6 Otros genes involucrados.....	15
4. Diferencias sexuales.....	16
4.1 Efectos del sistema endocrino y reproductor (menopausia)...	17
4.2 Genotipo <i>APOE</i> y respuesta a estrógenos.....	18
5. Terapias dirigidas al gen <i>APOE</i>	20
5.1 Dirigidas a las propiedades estructurales del <i>APOE</i>	20
5.2 Terapias dirigidas a los receptores <i>APOE</i>	21
5.3 Terapia génica <i>APOE</i>	21
6. Conclusiones.....	22
7. Referencias bibliográficas.....	23

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo cuya aparición tardía esta determinada por factores de riesgo importantes como la edad, el sexo y la apolipoproteína E4. Por lo tanto, el envejecimiento, la menopausia y el alelo *APOE4* combinan los tres desencadenantes para el desarrollo de la enfermedad. El gen que codifica para la proteína APOE en humanos presenta varios alelos que determinan un aumento de probabilidad de aparición de la enfermedad. La proteína APOE es un transportador de lípidos en el plasma periférico, líquido cefalorraquídeo y líquido intersticial del parénquima cerebral del sistema nervioso central (SNC). Esta proteína regula múltiples vías de señalización importantes por lo que tiene un papel fundamental en el mantenimiento, desarrollo y reparación del SNC. Esta revisión se centrará en los principales factores de riesgo de aparición de la EA poniendo especial atención en su relación con APOE. También se mencionarán otros genes (más de 50 loci) que recientemente se ha descubierto que desempeñan un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad con una heredabilidad importante en el inicio tardío pero aún más importante y con más del 90% de heredabilidad en el inicio temprano.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder whose late onset is determined by important risk factors such as age, gender and apolipoprotein E4. Thus, ageing, menopause and the APOE4 allele combine the three triggers for the development of the disease. The gene coding for the APOE protein in humans has several alleles that determine an increased likelihood of developing the disease. The APOE protein is a lipid transporter in the peripheral plasma, cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the brain parenchyma of the central nervous system (CNS). This protein regulates multiple important signalling pathways and thus plays a critical role in the maintenance, development and repair of the CNS. This review will focus on the main risk factors for the onset of AD with special attention to its relationship with APOE. Other genes (more than 50 loci) that have recently been found to play an important role in the development of this disease with significant heritability in late onset but even more important and with more than 90% heritability in early onset will also be mentioned.

ABREVIATURAS

AAV: “Adenoassociated virus”, virus adenoasociados.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

APOE: apolipoproteína E.

APP: “Amyloid precursor protein”, proteína precursora amiloidea.

AR: artritis reumatoide.

A β : péptido amiloide β .

DAMP: “Damage associated molecular patterns”, patrones moleculares asociados al daño.

DCL: deterioro cognitivo leve.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

EOAD: “Early Onset Alzheimer’s Disease”, Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano.

GWAS: “Genome-wide association study”, estudio de asociaciones de genoma completo.

HDL: “High density lipoprotein”, lipoproteínas de alta densidad.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

LCT: lesión cerebral traumática.

LDL: “Low density lipoprotein”, lipoproteínas de baja densidad.

LDLR: “Low density lipoprotein receptors”, receptores de lipoproteínas de baja densidad.

LOAD: “Late Onset Alzheimer’s Disease”, Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío.

ROS: “Reactive oxygen species”, especies reactivas de oxígeno.

SNC: sistema nervioso central.

VLDL: “Very low density lipoprotein”, lipoproteínas de muy baja densidad.

VLDLR: “Very low density lipoprotein receptors”, receptor de lipoproteínas de muy baja densidad.

1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que normalmente comienza con una disminución sutil en la capacidad de codificar nuevos recuerdos, y luego progresa hacia un deterioro cognitivo, conductual y de personalidad adaptativo más profundo (Duarte *et al.*, 2018).

Se pueden distinguir dos tipos de EA: de aparición temprana (EOAD, *Early Onset AD*) que suele presentar un patrón hereditario claro, y de aparición tardía (LOAD, *Late Onset AD*) de origen más complejo. Además, los genes implicados en ambas parecen ser diferentes.

Neuropatológicamente, el cerebro con EA presenta tres características (Figura 1):

1) Presencia de placas seniles extracelulares, compuestas principalmente por el denominado péptido amiloide β ($A\beta$) que contiene entre 40 y 42 aminoácidos y se sintetiza a partir de la proteína precursora amiloidea (APP). Sus diferentes isoformas tienen diferentes funciones como la activación de quinasas, la protección contra el estrés oxidativo, la regulación del transporte de colesterol, (actuando como un factor de transcripción) y la actividad antimicrobiana, vinculada con su acción proinflamatoria).

2) Aparición de ovillos neurofibrilares intracelulares compuestos por filamentos helicoidales apareados que contienen agregados de proteína Tau hiperfosforilada (P-Tau) (Duarte *et al.*, 2018). Tau es una proteína esencial de la familia de proteínas asociadas a microtúbulos que interactúa fisiológicamente con la tubulina para mantener y estabilizar el diámetro de los microtúbulos y axones (Weingarten *et al.*, 1975).

3) Y por último la actividad de las proteínas presinápticas y postsinápticas se reduce, lo que conduce a la neurodegeneración y muerte, que se sabe que provoca el deterioro cognitivo (Reddy *et al.*, 2005).

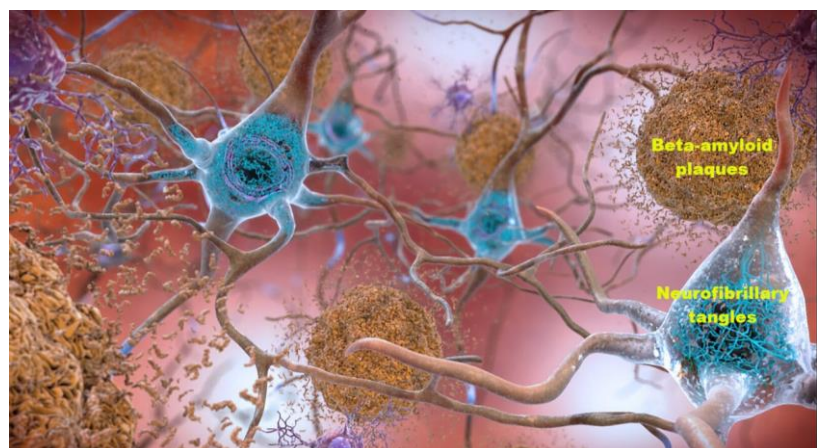


Figura 1.- Características que suelen aparecer en el Alzheimer. Imagen tomada de Flickr (National Institutes of Health, NIH).

Esta enfermedad se caracteriza por un periodo prodrómico prolongado que suele durar entre 10 y 20 años antes de las manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo (Amieva *et al.*, 2008). La etapa prodrómica de la EA incluye síntomas previos a la etapa y deterioro cognitivo leve (DCL) (Wilson *et al.*, 2011). Los estudios clínicos han demostrado que la fase prodrómica se caracteriza por disfunción metabólica, depósitos de péptido A β en el cerebro, disfunción cognitiva leve a moderada e inflamación crónica leve (Mishra y Brinton, 2018). Aunque la neuroinflamación en la patogenia de la EA ha sido ampliamente reconocida recientemente, los biomarcadores y las estrategias de prevención basadas en la inflamación apenas se han desarrollado. La comprensión de las interacciones dinámicas entre la inflamación y los factores de riesgo (como la edad, el genotipo APOE y el estado de transición endocrino) contribuirá al proceso de prevención.

Se conoce que los mayores factores de riesgo de esta enfermedad son la edad, el alelo *APOE4* y el sexo femenino. La prevalencia de EA es mayor en mujeres mientras que la incidencia de EA hasta una cierta edad es comparable en mujeres y hombres, después, la incidencia es mayor en mujeres (Riedel *et al.*, 2016) (Figura 2). Esta revisión se centra en los tres principales factores de riesgo para la EA y cómo la interacción entre ellos aumenta o disminuye la probabilidad de aparición esta enfermedad. La complejidad de la interacción entre estos tres factores de riesgo parece ser la causa principal que conduce a la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía (LOAD, *Late Onset AD*). Sin embargo, todavía no se comprende completamente esta complejidad (Riedel *et al.*, 2016).

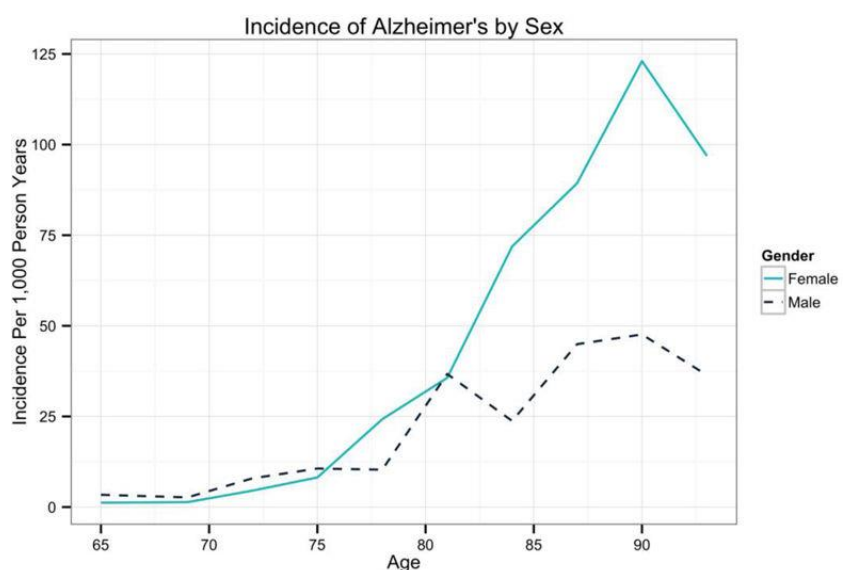


Figura 2.- Estimaciones de la incidencia de la enfermedad de Alzheimer por sexo por cada 1.000 personas-año. (Riedel *et al.*, 2016)

Centrándonos en la parte genética de estos factores, el riesgo mas importante de desarrollo de la enfermedad es el polimorfismo en el gen de la apolipoproteína E (*APOE*), sobre todo en LOAD (alelo *APOE4*), cuyos síntomas aparecen con mayor frecuencia después de los 65 años (Yamazaki *et al.*, 2019). Las diferencias en la estructura de las isoformas de APOE influyen en su capacidad para unirse a lípidos, receptores y al péptido A β , que se agrega en placas dentro del cerebro. Los estudios en humanos y animales indican claramente que las isoformas de APOE regulan diferencialmente la neuroinflamación, la hiperfosforilación de Tau que conducirá a la formación de los ovillos intracelulares en las neuronas y la agregación en placa extracelulares de A β (Husain *et al.*, 2021). Todo ello provoca un aumento o disminución de la probabilidad de padecer la enfermedad.

2. El envejecimiento como factor de riesgo

El envejecimiento es un proceso complejo y progresivo que involucra a todos los órganos y sistemas celulares del cuerpo y es el resultado de eventos biológicos coordinados que pueden durar décadas. Además, el envejecimiento se caracteriza por una serie de fases secuenciales que involucran vías específicas en cada etapa del proceso de envejecimiento (Riedel *et al.*, 2016). Los sistemas que promueven el envejecimiento cerebral contribuyen al riesgo de EA e incluyen la disminución del metabolismo de la glucosa y la disfunción mitocondrial, reacciones inmunes e inflamatorias innatas, procesamiento del péptido A β , desregulación de la homeostasis del colesterol, degeneración de la sustancia blanca y disminución de la capacidad regenerativa (Riedel *et al.*, 2016). En realidad, el programa de envejecimiento no es lineal y se puede describir mejor como una serie de etapas escalonadas y de periodos estables de transición.

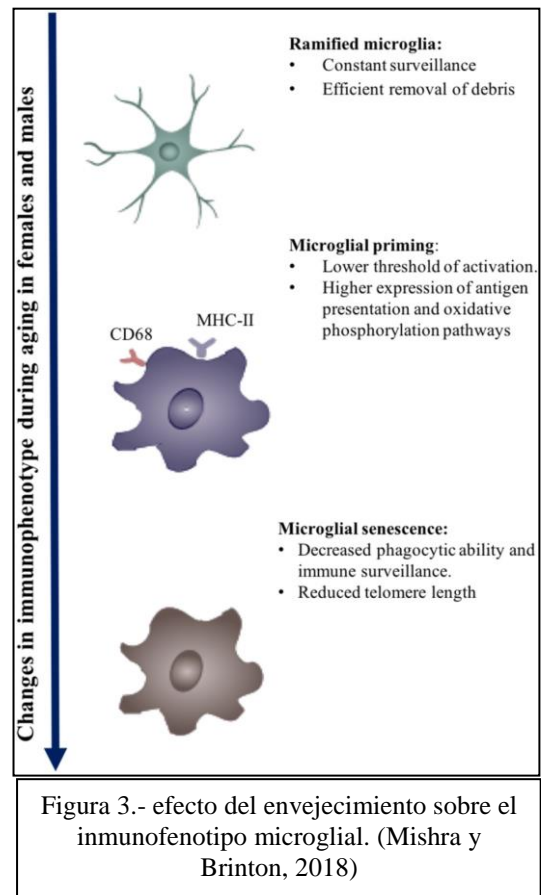
Los efectos del envejecimiento sobre las respuestas inmunitarias son amplios y complejos. En algunas personas, las respuestas inmunitarias adaptativas disminuirán con la edad, mientras que otras experimentarán respuestas inmunes anormales que conducen a trastornos autoinmunes (Husain *et al.*, 2021). El envejecimiento se asocia con el estrés oxidativo y daños en el ADN, así como con una inflamación crónica leve (Cui *et al.*, 2012). Aunque el efecto del envejecimiento sobre la función cognitiva es variable, la edad sigue siendo el mayor factor de riesgo de la enfermedad de Alzheimer donde la inflamación es una característica temprana y persistente de la enfermedad (von Bernhardi *et al.*, 2015).

La microglía del sistema nervioso central juega un papel destacado en la inmunidad innata. La microglía realiza una vigilancia constante del parénquima cerebral para detectar patógenos

extraños y eliminar los desechos (Streit *et al.*, 2004; von Bernhardi *et al.*, 2015). Esta detecta y responde a una amplia gama de desencadenantes que incluyen infecciones y moléculas indicadoras de daños celulares (patrones moleculares asociados al daño, DAMP) como son las especies reactivas de oxígeno (ROS) o el ADN y ATP extracelulares (von Bernhardi *et al.*, 2015; Gulke *et al.*, 2018).

Las respuestas inmunitarias innatas de la microglía están tipificadas fenotípicamente por el agrandamiento del cuerpo celular y molecularmente por una mayor expresión del antígeno CD68 y del complejo principal de histocompatibilidad II (MHC-II), junto con moléculas coestimuladoras, y secreción de citocinas pro y antiinflamatorias. La aparición de respuestas inmunitarias innatas conduce a la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa que da como resultado la infiltración de células inmunes periféricas, particularmente la invasión del cerebro por células T (Mishra y Brinton, 2018). Juntas crean la inflamación crónica de bajo grado típica del envejecimiento (Figura 3).

Los estudios que caracterizan la capacidad fagocítica microglial muestran una reducción de la misma con la edad, que es especialmente evidente después de la activación o *priming* (Li *et al.*, 2015; Ritzel *et al.*, 2015). Estos hallazgos indican que, a pesar de la expresión estable de los receptores fagocíticos, la capacidad funcional de la microglía disminuye con la edad (Li *et al.*, 2015; Ritzel *et al.*, 2015). Otros factores que contribuyen a la senescencia microglial son la degeneración de la mielina relacionada con la edad y el almacenamiento lisosómico en la microglía, que a su vez sobrecargan la función de depuración microglial (Holtman *et al.*, 2015; Safaiyan *et al.*, 2016).



La inflamación sistémica y el envejecimiento provocan el estado de microglía iniciada. Las peculiaridades moleculares de la microglía iniciada incluyen la sobreexpresión de la presentación de antígenos, las vías redox, la fosforilación oxidativa y el aumento de lisosomas. En resumen, durante el envejecimiento, la microglía iniciada genera una cascada proinflamatoria debido a su menor umbral de activación, mayor reactividad y capacidad

funcional limitada. La activación crónica de la microglía junto con el iniciado microglial relacionado con la edad acelera el proceso de senescencia para causar una pérdida de función con el tiempo (Streit y Xue, 2014).

2.1 Neuroinflamación relacionada con la edad

La aparición de infecciones sistémicas y la asociación entre la inflamación crónica y la enfermedad de Alzheimer indican que la inflamación participa activamente en las primeras etapas del desarrollo de la enfermedad. Los pacientes con una velocidad de sedimentación globular más alta (un indicador clínico de inflamación inespecífica) tienen un mayor riesgo de padecer EA (Li *et al.*, 2012). Esto se confirma aún más mediante estudios epidemiológicos, que muestran que los pacientes con infección periodontal crónica (Van Den Heuvel *et al.*, 2007) y VIH tienen un mayor riesgo de padecer EA (Stanley *et al.*, 1994; Alisky, 2007; Xu y Ikezu, 2009; Chakradhar, 2018). Por ello Krstic *et al.* (2012) desarrollaron un modelo animal que mostraba una neuropatología similar a la EA al inducir la inflamación crónica prenatalmente usando un antígeno viral, lo que demuestra que la inflamación crónica promueve el desarrollo de la EA. La lesión cerebral traumática (LCT) también aumenta el riesgo de desarrollar EA. El daño que ocurre durante la LCT induce una respuesta inflamatoria aguda, incluida la activación microglial, la promoción de la eliminación de desechos y la neuroprotección (Van Den Heuvel *et al.*, 2007; Breunig *et al.*, 2013; Habib *et al.*, 2014). Sin embargo, la resolución incompleta de la respuesta inflamatoria aguda a menudo resulta en hipoxia y estrés oxidativo, lo que conduce a la activación crónica de la microglía y la liberación de citocinas proinflamatorias neurotóxicas (Van Den Heuvel *et al.*, 2007; Breunig *et al.*, 2013; Habib *et al.*, 2014). Las afecciones inflamatorias crónicas, como los trastornos autoinmunitarios, alteran el riesgo de desarrollar demencia. Un estudio reciente encontró que los pacientes hospitalizados con enfermedades autoinmunes tenían una mayor probabilidad de ser hospitalizados más tarde por demencia (Wotton y Goldacre, 2017). Esta asociación fue particularmente significativa entre la esclerosis múltiple y el lupus eritematoso sistémico con la EA, si bien no en todos los casos se ha observado esta relación. Así los pacientes con artritis reumatoide (AR) mostraron un riesgo reducido de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, aunque presentaban un mayor riesgo de demencia vascular, causada por una disminución del flujo sanguíneo al cerebro (Wotton y Goldacre, 2017). Algunos atribuyen esta reducción en la incidencia al uso regular de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (Etminan *et al.*, 2003). Los hallazgos más recientes muestran que el tratamiento puede estar relacionado con el riesgo de AR y EA. Un estudio de

casos controlados que utilizó registros médicos electrónicos de 8,5 millones de adultos mostró que los pacientes con AR tratados con un anti-TNF α , tenía un menor riesgo de EA, mientras que aquellos que tomaban otros agentes antiinflamatorios tenían un mayor riesgo de EA (Chou *et al.*, 2016).

En conjunto, estos resultados indican que el momento del tratamiento con AINE para las afecciones inflamatorias crónicas es un factor importante que influye en la eficacia del tratamiento con estos fármacos para prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer (McGeer *et al.*, 1996; Vlad *et al.*, 2008).

3. Genes relacionados con la enfermedad: *APOE4*

Los genes desempeñan un papel importante en la enfermedad de Alzheimer, con una heredabilidad del 58-79% en LOAD y más del 90% en EOAD. La asociación genética resulta bastante importante para comprender la etiología de esta enfermedad. Hasta ahora se han descrito más de 50 loci implicados en la EA, lo que sugiere que es una enfermedad de múltiples componentes, como apoyan los análisis de vías (inmunidad, endocitosis, transporte de colesterol, ubiquitinación, procesamiento de A β y tau) (Sims *et al.*, 2020).

El gen más estudiado y considerado más importante es el gen *APOE* cuyo alelo *APOE4* es el principal factor de riesgo genético para la forma de EA de aparición tardía (Scacchi *et al.*, 1995; Liu *et al.*, 2014; Manning *et al.*, 2014). La forma humana del gen *APOE* posee tres alelos: *APOE2*, *APOE3* y *APOE4*. El alelo *APOE3* aparece con más frecuencia (77%) que *APOE2* (8%) y que *APOE4* (14%) (Eisenberg *et al.*, 2010) (Figura 4). El alelo *APOE4* aparece en el 40% de los pacientes con EA (Farrer *et al.*, 1997). Sin embargo, el 91% de las personas homocigotas para *APOE4* y el 47% de los portadores heterocigotos desarrollan EA (Corder *et al.*, 1993). Las mujeres portadoras de *APOE 4* son más susceptibles a desarrollar EA que los hombres (Ungar *et al.*, 2014; Neu *et al.*, 2017). Los estudios de cohortes prospectivos también han sugerido que las mujeres portadoras de *APOE4* tienen mayor riesgo de conversión de DCL a EA que los hombres (todas estas diferencias se explicaran mas tarde) (Altmann *et al.*, 2014). Las mujeres portadoras de *APOE4* también tienen una mayor tasa de deterioro cognitivo que las portadoras de *APOE3* (Holland *et al.*, 2013). La longitud de los telómeros de leucocitos también se reduce considerablemente en portadoras de *APOE4* en relación con los controles de la misma edad, lo que refleja el envejecimiento prematuro de mujeres portadoras de *APOE4* (Jacobs *et al.*, 2013), este fenómeno también se da en hombres, pero al poseer telómeros más cortos (Nudelman *et al.*, 2019) no tiene tanto efecto.

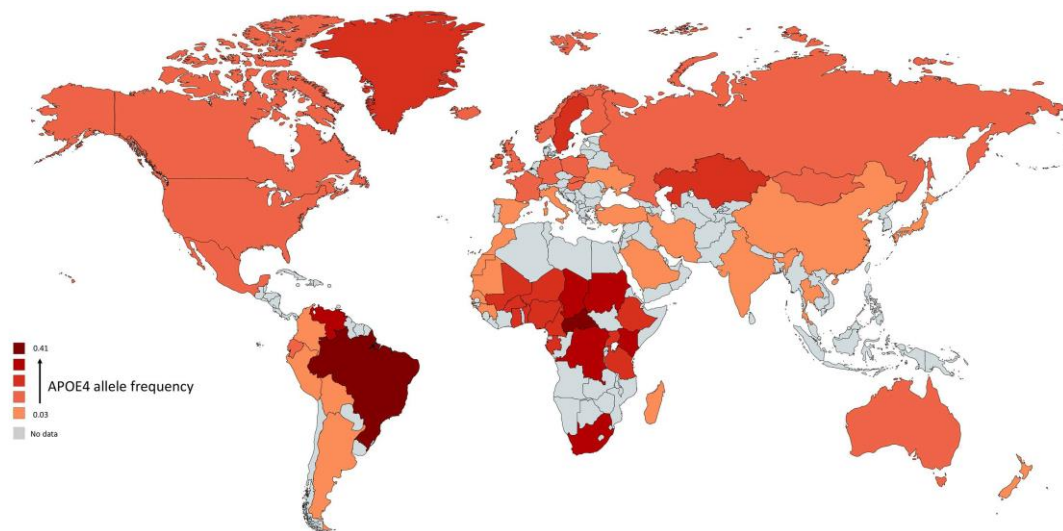


Figura 4.- Distribución global del alelo *APOE4* en *Homo sapiens* (Husain *et al.*, 2021)

3.1 Papel biológico y evolución

El gen *APOE*, de 3,6 kb de longitud, se encuentra en el cromosoma 19 y codifica la apolipoproteína E (APOE), una lipoproteína de 299 aminoácidos de longitud (Lyall *et al.*, 2014). Existen tres isoformas de APOE en humanos: APOE2, APOE3 y APOE4, que se diferencian entre sí (comparadas con APOE3, considerada la proteína normal) por sustituciones de un solo aminoácido en las posiciones 112 y 158: APOE2 (Cys-112, Cys-158), APOE3 (Cys-112, Arg-158) y APOE4 (Arg-112, Arg-158) (Figura 5). La sustitución de cisteína en la posición 158 en APOE2 da como resultado hipocolesterolemia causada por niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Mahley *et al.*, 2009). En contraste, la sustitución de cisteína por arginina en la posición 112 en APOE4 da como resultado una elevación de los niveles de colesterol plasmático y LDL y predispone al portador a enfermedades cardiovasculares y trastornos neurodegenerativos, incluida la EA (Mahley *et al.*, 2009).

La proteína APOE, de 34 kDa, es un regulador clave de la homeostasis de los lípidos y, en el cerebro, funciona para transportar moléculas de lípidos desde los astrocitos y la microglía a las neuronas, a través de complejos de lipoproteínas (Liu *et al.*, 2013). Además de en el cerebro, el gen *APOE* se expresa en macrófagos e hígado. En el sistema nervioso central, la APOE es producida principalmente por astrocitos y microglía (Liu *et al.*, 2013).

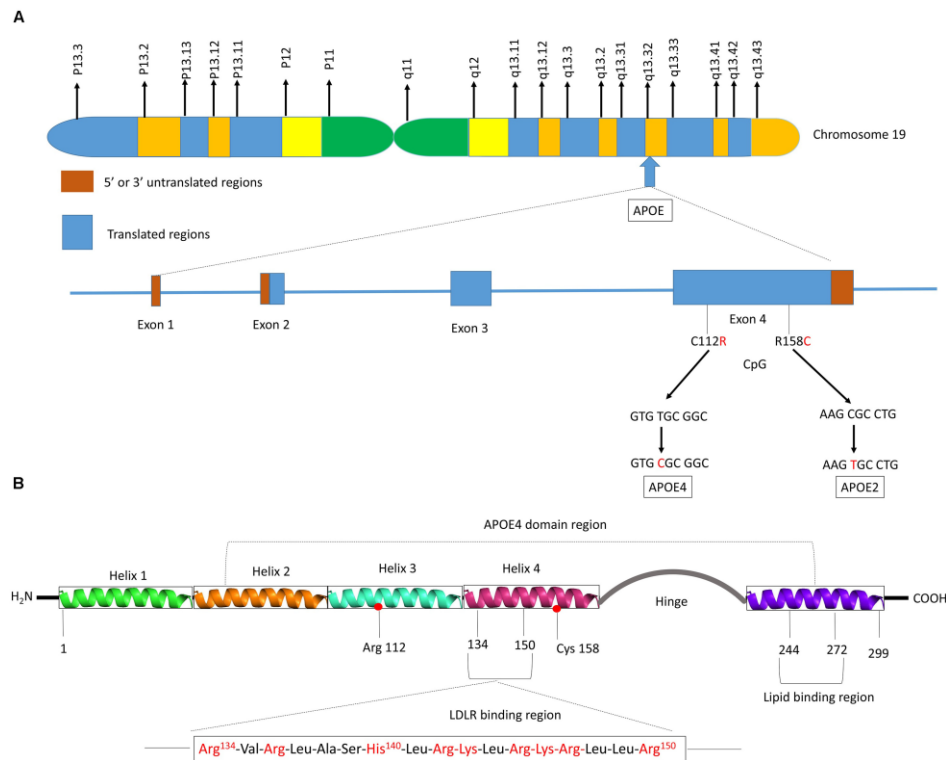


Figura 5.- Esquema de las regiones estructurales y funcionales de la proteína APOE. Y localización y estructura del gen APOE en el cromosoma 19 (Husain *et al.*, 2021)

APOE es un transportador de colesterol y funciona como un regulador clave para coordinar su movilización entre las células y para redistribuirlo dentro de las células. Estas funciones son particularmente críticas para el sistema nervioso, donde el transporte de colesterol por APOE es crítico para el mantenimiento de la mielina y las membranas neuronales tanto en el sistema nervioso central como en el periférico (Leduc *et al.*, 2010). En el SNC, APOE funciona junto con APOJ y APOC1, que juntos suministran el colesterol necesario para la remodelación de la membrana, necesario para el recambio sináptico y la reorganización dendrítica (Leduc *et al.*, 2010). La APOE es particularmente crítica para el cerebro ya que otros transportadores de colesterol abundantes en el plasma, como APOA1 y APOB, están virtualmente ausentes en el cerebro.

El gen *APOE* evolucionó a partir del ancestro homínido común de los humanos y los grandes simios (Mortensen y Hogh, 2001). Si bien de los tres alelos principales de *APOE* en humanos (los anteriormente mencionados) todos los grandes simios llevan el alelo *APOE4* (Hanlon *et al.*, 1995). El alelo *APOE3* es el más común en humanos, especialmente en regiones con una economía agrícola establecida desde hace mucho tiempo. Sin embargo, el alelo ancestral *APOE4* permanece a frecuencias elevadas en regiones donde todavía existe una economía de búsqueda de alimento o donde el suministro de alimentos es a menudo escaso (Corbo *et al.*, 1999). Aunque generalmente es más común entre las poblaciones africanas, el riesgo de

deterioro cognitivo conferido por llevar el alelo *APOE4* es mayor entre los individuos de ascendencia europea, particularmente entre las regiones del norte de Europa (Kuller *et al.*, 1998) donde la esperanza de vida es mayor comparada con las poblaciones africanas por lo que el efecto es mayor.

3.2 Proteína APOE

Como se muestra en la Figura 6, la proteína APOE tiene una región de unión a receptores celulares N-terminal y una región de unión a lípidos hidrofóbica C-terminal ubicada en los aminoácidos 244-272 y una región de bisagra flexible intermedia que une las regiones. Es la región N-terminal, la que contiene las dos posiciones polimórficas (es decir, las posiciones 112 y 158) que proporcionan a las diferentes isoformas de muchas características diferenciales, como los distintos perfiles de actividad antioxidante (donde $APOE2 \geq APOE3 > APOE4$) (Miyata *et al.*, 1996).

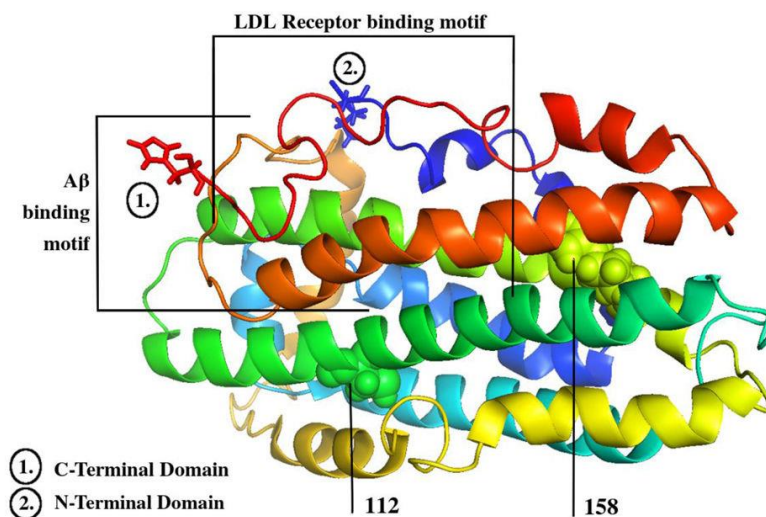


Figura 6.- Estructura de la proteína APOE (Riedel *et al.*, 2016)

En *APOE4*, las interacciones de la arginina-61 con la arginina-112 conducen a un cambio conformacional que hace que la arginina-61 interactúe con la glutamina-255 en el ambiente acuoso, lo que da como resultado interacciones de los dominios N- y C-terminales que no existen en las isoformas *APOE2* o *APOE3*, debido a que la Cisteína-112 es menos hidrófoba (Zhong *et al.*, 2009). Las diferencias estructurales provocan que regiones de *APOE4* sean menos compactas y estables que las mismas regiones en *APOE3* (Huang *et al.*, 2011). Esta diferencia también favorece la unión de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) sobre las partículas pequeñas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) ricas en fosfolípidos. La proteína *APOE2* también presenta diferencias con respecto a *APOE3* en su afinidad por las lipoproteínas, debido a un

procesamiento deficiente de VLDL, lo que genera aumentos en este tipo de partículas y disminuciones en las LDL (Louhija *et al.*, 1994). Estas diferencias en la estructura de APOE2 y APOE4 conducen a aumentos en las lipoproteínas proaterogénicas, poniendo en marcha una trayectoria acelerada hacia la aterogénesis en comparación con APOE3, y por tanto una mayor representación en pacientes con hiperlipidemia y enfermedades cardiovasculares (Mahley *et al.*, 2000). Sin embargo, a pesar de esta alta prevalencia y la fuerza de su asociación con el riesgo cardiovascular y cognitivo, las pruebas con APOE todavía se utilizan casi exclusivamente con fines de investigación.

3.3 Receptores de APOE y EA

APOE es un ligando para los receptores de lipoproteínas de la superficie celular pertenecientes a la familia de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) (Holtzman *et al.*, 2012). La familia LDLR está formada por ocho receptores, es decir, LDLR, receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLR), receptor de APOE2 (APOER2 o LRP8), LRP4, receptor 1 relacionado con el LDLR (LRP1), LRP1b, megalina (LRP2) y LR11/SorLA (Lane-Donovan y Herz, 2017). Todos los miembros de la familia LDLR comparten propiedades estructurales que les permiten interactuar con las isoformas de APOE, pero con afinidades distintas (Figura 7).

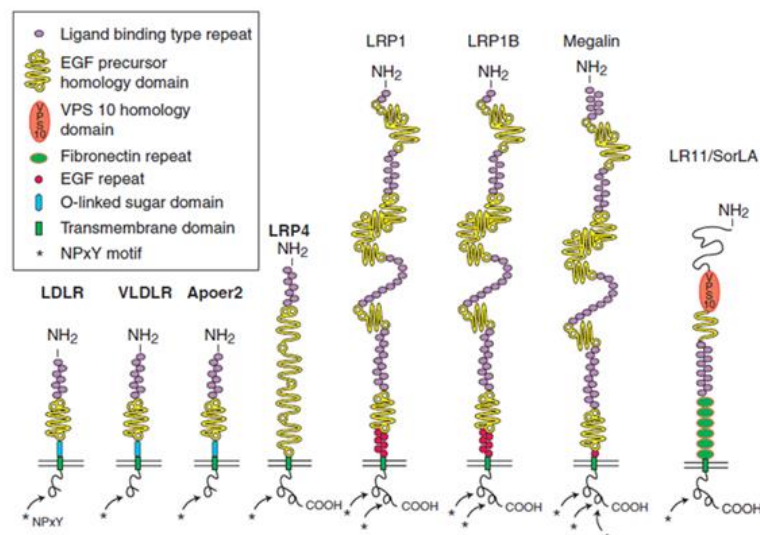


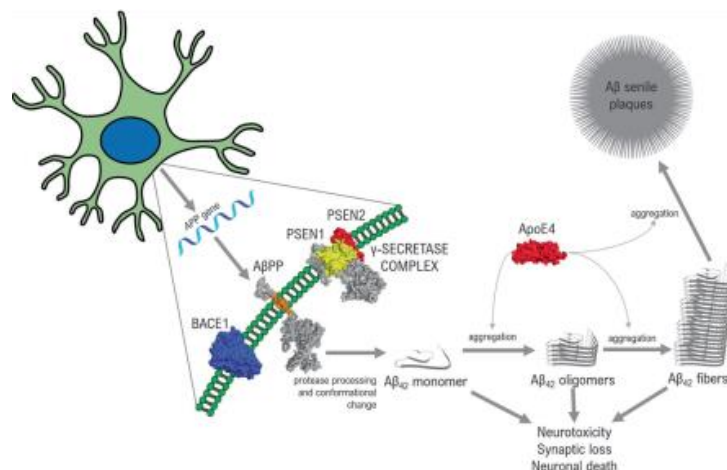
Figura 7.- Miembros de la familia de receptores de lipoproteínas de baja densidad en mamíferos (Holtzman *et al.*, 2012)

Las isoformas APOE3 y APOE4 se unen con gran afinidad al LDLR y al LRP1 (Ruiz *et al.*, 2005) mientras que la unión de APOE2 al LDLR es 50 veces más débil que la de APOE3 o APOE4 (Hatters *et al.*, 2006). El receptor VLDLR reconoce todas las isoformas de APOE con

igual afinidad (Ruiz *et al.*, 2005). Los ensayos de co-inmunoprecipitación revelaron diferencias en la formación del complejo APOE-LR11 para cada isoforma (APOE4 > APOE3 > APOE2), pero el estado de lipidación y oxidación de la APOE no fue abordado en este estudio (Yajima *et al.*, 2015), y tampoco se conoce si las isoformas de APOE activan de manera diferente los receptores.

El papel en la patogénia de la EA para cada miembro de la familia LDLR sigue sin estar claro. La sobreexpresión de LDLR en el cerebro podría reducir los niveles de APOE y aumentar el aclaramiento de A β que es una de las características neurológicas de la EA, al disminuir su deposición (Kim *et al.*, 2009). LRP1 podría afectar la patogénia de la EA controlando el precursor de la proteína amiloide (APP) y el procesamiento y catabolismo de A β (Cam y Bu, 2006). Las alteraciones en el tráfico y la localización celular de APP impactan directamente en su procesamiento a A β , e interrumpir la interacción entre LRP y APP podría disminuir la producción de A β que a su vez afecta al desarrollo de la EA (Cam y Bu, 2006) (Figura 8). LRP1b se une a APP y disminuye el procesamiento de APP a A β (Cam *et al.*, 2004). Por lo tanto, la expresión de LRP1b también podría estar involucrada en la protección contra la patogénia de la EA al disminuir la generación de proteínas A β dentro del SNC (Cam *et al.*, 2004). Las isoformas de APOE también afectan la endocitosis de los receptores. Por ejemplo, portar el alelo *APOE4* altera significativamente el reciclaje de APOER2 y VLDLR en comparación con *APOE3* y *APOE2* (Chen *et al.*, 2010). Dado que la APOER2 interactúa con la APP y afecta el procesamiento de la APP, un reciclaje más bajo podría aumentar la producción de A β (He *et al.*, 2007). A diferencia de otros miembros de la familia LDLR, la expresión de SorLA no afecta la endocitosis de APP, sino que media los procesos de transporte intracelular de APP (Kim *et al.*, 2009). Se pensaba que la megalina (LRP2) eliminaba A β desde el cerebro en el plexo coroideo a través de la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo (Spuch *et al.*, 2015), pero se ha demostrado que la unión de la megalina a A β está disminuida en el LCR de los pacientes con EA, lo que sugiere que esta disminución podría estar asociada con un defecto del aclaramiento de A β y su aumento en cerebro (Spuch *et al.*, 2015).

Figura 8.- Hipótesis de cascada de A β y expresión del gen de la proteína precursora de la proteína amiloide (APP). (Castellani, 2019)



3.4 Relación entre las proteínas APOE, beta amiloide y Tau

En el cromosoma 21 se localiza el gen que codifica la síntesis de la APP que origina la acumulación de péptido A β en las placas seniles. Este induce la liberación de mediadores de la inflamación y radicales libres, los cuales ejercen efectos tóxicos sobre las neuronas. Además, tiene acción trófica sobre las células gliales, las que amplifican el daño celular local (Menéndez *et al.*, 2002).

En el cromosoma 17 se encuentra el gen que codifica la síntesis de la proteína Tau. Algunas mutaciones en este gen provocan una fosforilación irreversible de la proteína que impiden su función normal y facilitan su autoagregación trayendo como consecuencia el daño neuronal y la formación de los ovillos neurofibrilares (Menéndez *et al.*, 2002).

En un reciente estudio, los niveles en plasma de la isoforma A β 42 y proteína Tau fueron más altos en individuos con riesgo de EA (Lue *et al.*, 2017).

Se ha demostrado que *APOE4* aumenta la deposición y formación de oligómeros de A β en el cerebro de una manera dependiente de la dosis en individuos cognitivamente normales e individuos en las etapas prodrómicas de la EA (Reiman *et al.*, 2009, Villemange *et al.*, 2011). Curiosamente, se ha demostrado que las reducciones en el metabolismo de la glucosa se correlacionan mejor con el genotipo *APOE* que con los niveles de A β , lo que demuestra que el genotipo contribuye a reducir el metabolismo de la glucosa en el envejecimiento independientemente de A β . En efecto, individuos portadores de *APOE4* muestran menos variación en los niveles de A β desde un estado cognitivamente normal hasta un deterioro cognitivo leve (DCL) que los no portadores (Apostolova *et al.*, 2014).

Otros estudios con ratones a los que se les ha insertado un alelo *APOE4* muestran una mayor acumulación de Tau, el componente principal de los ovillos neurofibrilares que se observan dentro de los compartimentos somatodendríticos e intraaxonales en los pacientes diagnosticados con EA (Bennett *et al.*, 2013). Además, el alelo *APOE3* es capaz de unir Tau para prevenir su fosforilación y ensamblaje en filamentos helicoidales emparejados, mientras que *APOE4* no es capaz (Strittmatter *et al.*, 1994). Adicionalmente, portadores de *APOE4* muestran proporciones más altas de Tau, p-Tau y Tau /A β - 42 (Mattsson *et al.*, 2009).

Aunque estas asociaciones están presentes en ambos sexos, las mujeres muestran una mayor asociación con la Tau del LCR, lo que apunta a posibles diferencias sexuales a lo largo de la trayectoria de la enfermedad (Damoiseaux *et al.*, 2012).

Estos hallazgos indican que las diferencias estructurales entre las isoformas de APOE dan como resultado una cascada de efectos fisiológicos, tanto dependientes de $A\beta$ como independientes, que afectan al riesgo general de Alzheimer. En la isoforma APOE4, estos cambios incluyen una mayor capacidad para unirse a lipoproteínas proaterogénicas, alteraciones en el perfil bioenergético, una reducción de la capacidad de APOE para eliminar $A\beta$, y un aumento de la acumulación de Tau. Además, la isoforma APOE4 conduce a una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y, por lo tanto, a un aumento de los entornos mitocondriales neurotóxicos y tóxicos en condiciones de estrés oxidativo (Riedel *et al.*, 2016).

Aunque aún en estudio, se acepta que el depósito de $A\beta$ constituye una de las primeras causas de la enfermedad, sin embargo, la única correlación establecida entre la intensidad de la enfermedad y las lesiones patológicas se da con los ovillos neurofibrilares (Menéndez *et al.*, 2002).

3.5 Relación entre la lipidación de APOE y la EA

La lipidación es la adición de moléculas hidrofóbicas a una proteína para facilitar la unión a las membranas celulares. En este caso la lipidación de la APOE y el transporte de lípidos dentro del SNC se encuentran actualmente bajo investigación para aclarar su papel en el desarrollo de LOAD. La APOE es única entre las apolipoproteínas con una mínima degradación intracelular (Yassine y Finch, 2020). Los lípidos internalizados se disocian de APOE en endosomas tardíos después de la absorción intracelular de lipoproteínas que contienen APOE, seguido del reciclaje de APOE en endosomas tempranos y su re-secreción en partículas de HDL (Yassine y Finch, 2020). APOE4 tiene menor capacidad de reciclaje debido a su mayor afinidad por la unión de lípidos. Esta propiedad reduce el flujo de colesterol y enriquece la membrana celular con esta molécula (Yassine y Finch, 2020). El reciclaje de APOE controla la expresión de varias proteínas de la superficie celular, como ABCA1 (Rawat *et al.*, 2019), el receptor de insulina (IR) o LRP1 (Yassine y Finch, 2020). El reciclaje reducido de APOE4 atrapa a ABCA1 en los endosomas, lejos de la superficie celular. Como consecuencia de la menor actividad de ABCA1, se reduce el flujo de colesterol a HDL y el sobrante se redistribuye en las membranas celulares (Rawat *et al.*, 2019). Un mayor colesterol de la membrana celular mejora la señalización de TLR4 en macrófagos que, a su vez, activa NF κ B e induce la respuesta de genes inflamatorios (Singh *et al.*, 2020; Yassine y Finch, 2020). El menor reciclaje de APOE4 en el cerebro también atrapa al receptor de insulina (IR) lejos de la superficie celular en el endosoma (Zhao *et al.*, 2017), modificando

así sus preferencias por las fuentes de energía celular. Como consecuencia, se reduce la utilización de glucosa para generar ATP y estimula la oxidación de ácidos grasos (Svennerholm *et al.*, 1997). Dado que el cerebro depende en gran medida de la glucosa para satisfacer su alta demanda de energía, la disminución de la captación de esta a través de la barrera hematoencefálica durante el envejecimiento se ha identificado como un factor de riesgo para desarrollar EA (Fernandez *et al.*, 2019). Esto es especialmente importante en los portadores del alelo *APOE4*, ya que los astrocitos humanos que expresan *APOE4* tienen la mitad de la capacidad de absorción de glucosa en comparación con los que expresan *APOE3*, mientras que los astrocitos que expresan *APOE2* tienen la mayor absorción de glucosa (Williams *et al.*, 2020). Además, las proteínas *APOE4* secretadas por astrocitos primarios están poco lipidadas en comparación con *APOE3*. Por lo tanto, aumentar la actividad de *ABCA1* podría proporcionar un enfoque terapéutico para promover el reciclaje de *APOE4* de los endosomas y restaurar su función en la membrana (Yassine y Finch, 2020). Además en la microglía, una menor salida de colesterol reduce la degradación de $A\beta$ que a su vez podría acentuar su agregación para formar placas. En los astrocitos, *LRP1* forma complejos con *APOE* por lo que el reciclaje reducido de *LRP1* en la membrana plasmática también disminuye en estas células su capacidad para degradar los péptidos de $A\beta$. (Prasad y Rao, 2018), proporcionando un mecanismo para el aumento del desarrollo de placas amiloides asociadas a *APOE4* (Figura 9). En conjunto, hay datos que sugieren que en los portadores de *APOE4* se producen cambios metabólicos que podrían contribuir a la patogénesis de LOAD durante el envejecimiento. Es necesario destacar que los individuos homocigóticos o heterocigóticos para el alelo *APOE4* generalmente tienen funciones cerebrales normales hasta edades avanzadas a pesar de tener una baja lipidación de su proteína *APOE4*. Por lo tanto, la capacidad de suministro de lípidos de *APOE4* a neuronas y astrocitos probablemente esté disminuida únicamente en las últimas etapas de la vida en los portadores de *APOE4*. Esto sugiere que un cerebro joven puede tener mecanismos que compensen el transporte inadecuado de lípidos por parte de la proteína *APOE4* (Yassine y Finch, 2020). Durante el envejecimiento, se produciría una pérdida de estos mecanismos alternativos al mismo tiempo que también ocurre disminución de la producción de colesterol (Boisvert *et al.*, 2018), y ambos podrían conducir a déficits de lípidos neuronales (Fernandez *et al.*, 2019). La identificación de estos mecanismos alternativos que se pierden durante el envejecimiento beneficiaría enormemente el avance en esta área de investigación.

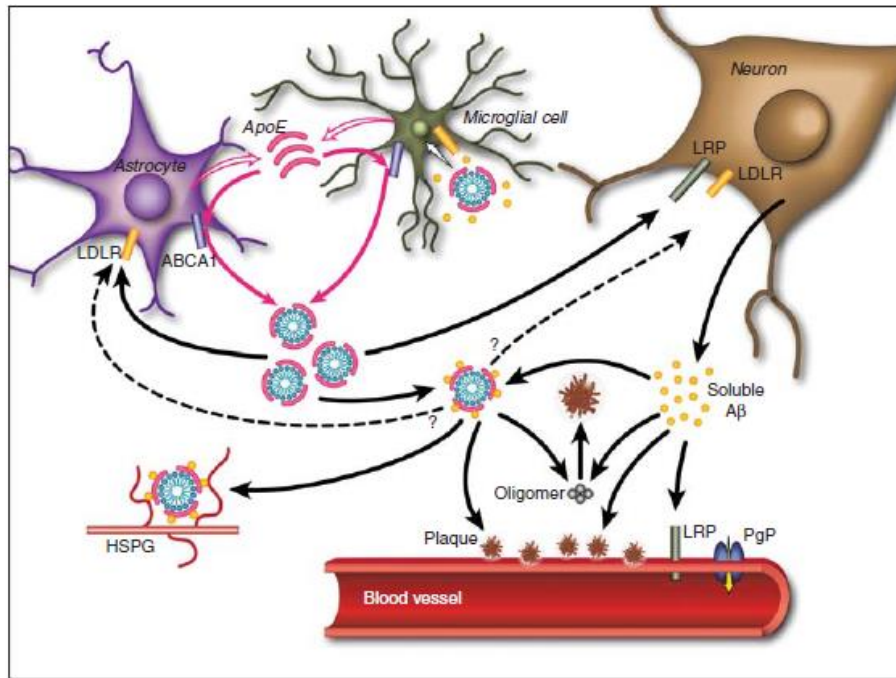


Figura 9.- Vías por las que interactúan la apoE y el Ab en el cerebro. (Holtzman, 2012)

3.6 Otros genes involucrados

Quizás el enfoque más eficaz que existe actualmente para determinar la base genética de la EA es el estudio de asociaciones de genoma completo (GWAS). En 2009, se identificaron las primeras asociaciones genéticas novedosas mediante GWAS, mostrando una asociación estadísticamente significativa entre la EA y las variantes de los loci *CLU*, *PICALM* y *CRI* (Lambert *et al.*, 2009).

El Proyecto Internacional de Genómica del Alzheimer (IGAP) identificó otros 11 loci en 2013 como nuevos loci de susceptibilidad a la enfermedad de Alzheimer significativos en todo el genoma (Lambert *et al.*, 2013).

Dado el éxito obtenido en otras enfermedades (Meng *et al.*, 2018), no cabe duda de que los GWAS más potentes identificarán asociaciones adicionales. En la actualidad, los estudios que utilizan la EA basada en la investigación o diagnosticada clínicamente han examinado 33.692 casos y 56.077 controles (Kunkle *et al.*, 2019), por lo que en el futuro se encontrarán más asociaciones aumentando del tamaño de la muestra. Sin embargo, incluso los genes de susceptibilidad rara o poco frecuentes pueden contribuir también a la llamada "heredabilidad perdida". Hasta la fecha, se han encontrado asociaciones significativas con la EA para más de 50 loci de riesgo (Figura 10), muchos de los cuales están relacionados con el metabolismo de lípidos, con proteínas que interacciona con Tau y con los procesamientos que sufren APP y Aβ.

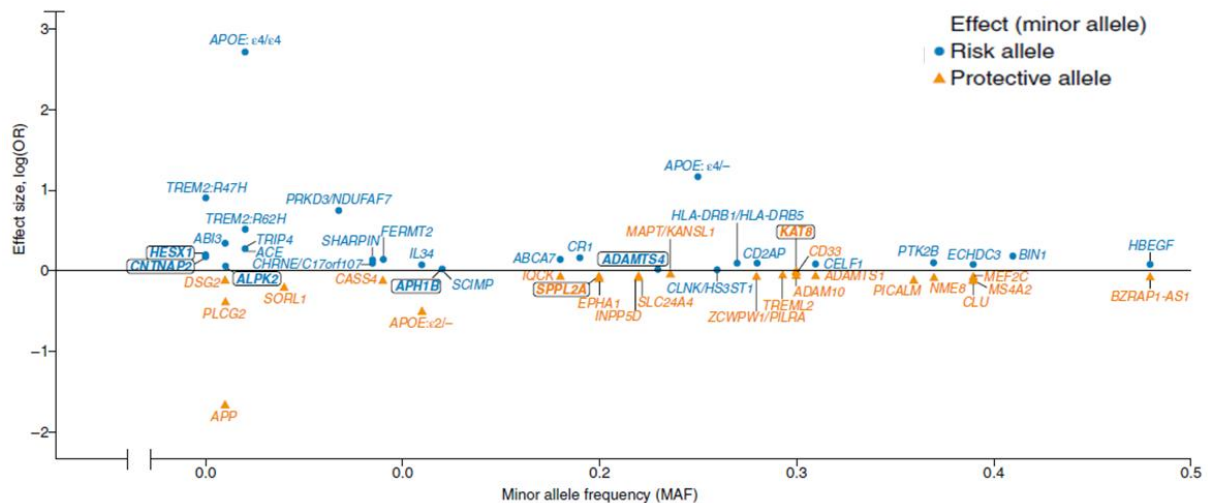


Figura 10.- Resumen de los genes detectados mediante GWAS asociados a la manifestación de la EA esporádica. OR = odds ratio (Sims *et al.*, 2020)

4. Diferencias sexuales

Hace ya más de 20 años que Farrer *et al.* (1997) describieron diferencias entre el riesgo de sufrir AD entre mujeres y hombres, de modo que las mujeres portadoras del alelo APOE4 presentan un incremento similar al de las homocigotas para dicho alelo, mientras que los hombres heterocigotos tienen un riesgo mucho menor que los homocigotos. En recién nacidos no se detectan diferencias relacionadas con el sexo, si bien los portadores del alelo APOE4 tienen un volumen de materia gris más bajo y fracciones de mielina y de materia blanca más bajas. Esto indica una integridad de la mielina reducida en las regiones relevantes para la EA en comparación con los no portadores, aunque sin diferencias de sexo observables. Curiosamente, tienen mayor fracción de mielina en regiones que se mielinizan más tarde. Dado que la EA se asocia principalmente con la pérdida de mielina en regiones que se mielinizan en etapas avanzadas del desarrollo, una reducción en el desarrollo de la materia blanca supondría un mayor riesgo para los portadores de APOE4 (Riedel *et al.*, 2016).

Si bien hay diferencias observables en los cerebros de portadores APOE4 bastante temprano en el desarrollo (antes de la edad adulta), la influencia del sexo y el APOE en los cambios relacionados en la materia blanca o la materia gris no siempre se encuentran en estudios que analizan a niños o adolescentes. Esta evidencia sugiere que las diferencias de sexo que confieren un mayor riesgo de EA en mujeres portadoras de APOE4 pueden ser sinérgicas con eventos que ocurren durante la mediana edad o más tarde. La concentración de APOE muestra alteraciones específicas del sexo consistentes con la escala de tiempo de la pubertad, así como la menopausia en las mujeres (Sims *et al.*, 2016) (Figura 11). Específicamente, las mujeres muestran concentraciones de APOE más altas que los hombres hasta alrededor de los 17 años,

la edad de finalización de la pubertad en las mujeres. Estas diferencias luego se invierten alrededor de la edad promedio de la menopausia. Es importante destacar que esta transición perimenopáusica está marcada por el cambio bioenergético y la pérdida de estrógenos posmenopáusica resulta en una disminución de la función metabólica en el cerebro (Riedel *et al.*, 2016).

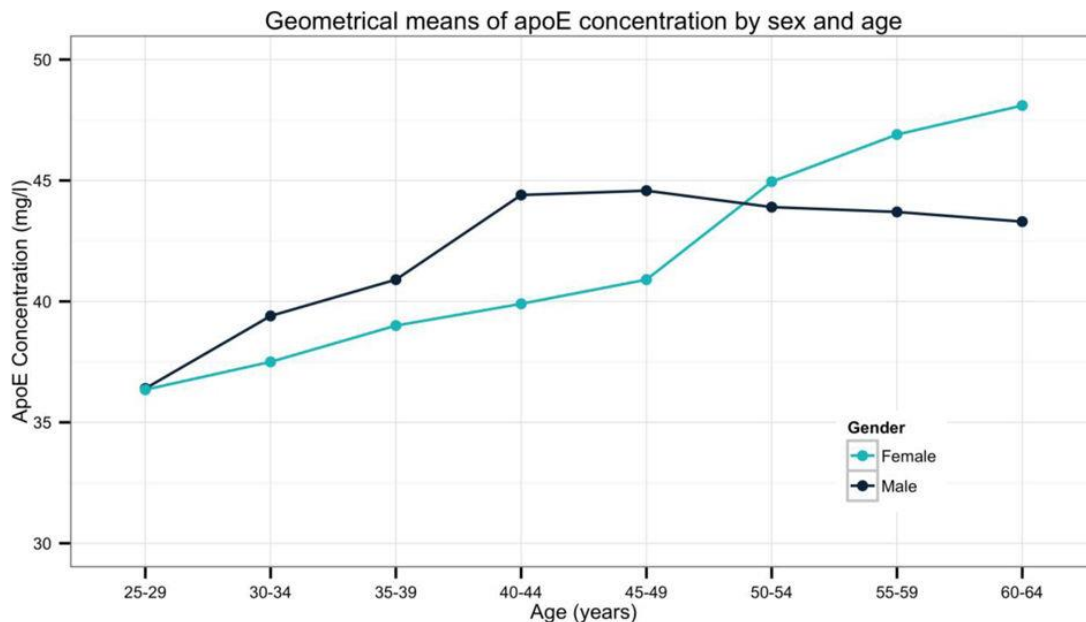


Figura 11.- Concentraciones séricas de APOE por sexo y edad (N = 6934) (Riedel *et al.*, 2016)

4.1 Efectos del sistema endocrino y reproductor (menopausia)

Los eventos moleculares que hacen que las mujeres sean más propensas a la EA siguen siendo controvertidos. Esto se explicó en un primer momento por su mayor longevidad (Chene *et al.*, 2015; Hebert *et al.*, 2001; Seshadri *et al.*, 1997). Sin embargo, las diferencias en longevidad entre géneros son solo 3-4 años (Statista, 2017), mientras que los pacientes con EA pueden vivir 8-10 años sin diagnosticar (Sociedad de Alzheimer, 2017). Los estudios de incidencia tampoco demostraron diferencias de riesgo de EA entre hombres y mujeres, a una edad determinada (Tom *et al.*, 2015). Por tanto, otros factores, además de la edad, pueden condicionar la mayor susceptibilidad de las mujeres a la EA. Entre ellos se encuentran los factores de riesgo cardiovascular, ya que los hombres que viven más tiempo pueden tener un riesgo menor de padecer EA que los que mueren antes de una enfermedad cardiovascular (su principal causa de muerte durante la mediana edad) (Chene *et al.*, 2015). El género también puede interactuar con la genética en el riesgo de EA, ya que los cambios cerebrales relacionados con la EA fueron más comunes en individuos cognitivamente normales con

antecedentes familiares maternos de la enfermedad que en aquellos con antecedentes paternos o sin antecedentes familiares (Mosconi *et al.*, 2010; Berti *et al.*, 2011; Honea *et al.*, 2011).

La transición endocrina de la perimenopausia a la posmenopausia se asocia con la pérdida de la función reproductiva y también con un aumento de la inflamación crónica de bajo grado (Yin *et al.*, 2015). La inflamación sistémica crónica acelera la insuficiencia ovárica (Ağaçayak *et al.*, 2016). Además, agota las citocinas proinflamatorias IL-1 α y IL-1 β extiende la función ovárica y la vida útil (Uri-Belapolsky *et al.*, 2014). Simultáneamente con la inflamación crónica de bajo grado, la transición perimenopáusica se caracteriza por la disminución del metabolismo de la glucosa cerebral y la respiración mitocondrial (Yao *et al.*, 2010; Ding *et al.*, 2013; Brinton *et al.*, 2015), catabolismo de mielina (Klosinski *et al.*, 2015) y pérdida de volumen de materia blanca, depósito del péptido A β en el cerebro (Mosconi *et al.*, 2017a, b) y cambios en la función neurológica (Brinton *et al.*, 2015). La edad avanzada en la menopausia natural y quirúrgica se asocia con una mejor memoria verbal (Kuh *et al.*, 2018). La menopausia inducida quirúrgicamente antes de la menopausia natural se asocia con un rápido deterioro cognitivo y una aparición más temprana de la EA (Rocca *et al.*, 2008; Bove *et al.*, 2014). Sin embargo, las mujeres posmenopáusicas con niveles más altos de estradiol tienen un riesgo reducido de desarrollar EA (Manly *et al.*, 2000).

En el cerebro femenino, el estrógeno activa el sistema del metabolismo de la glucosa al mismo tiempo que suprime el sistema cetogénico en el cerebro promoviendo así la dependencia del cerebro de la glucosa como su combustible principal para generar ATP. La disminución del nivel de estradiol -el estrógeno que actúa como un regulador maestro de la función metabólica en la mujer (Rettberg *et al.*, 2014)- durante la perimenopausia y la menopausia coincide con un déficit bioenergético en el cerebro (Ding *et al.*, 2013). El déficit bioenergético precede a un cambio hacia la utilización de cuerpos cetónicos como respuesta compensatoria a la disminución de la glucosa cerebral como combustible bioenergético para generar ATP en el cerebro. Este cambio hacia la utilización de un combustible auxiliar durante el envejecimiento endocrino femenino activa el catabolismo de la materia blanca como fuente de lípidos endógenos de cuerpos cetónicos en el cerebro (Klosinski *et al.*, 2015) y un aumento concomitante de la reactividad microglial y astrocítica (Xie *et al.*, 2013; Suenaga *et al.*, 2015). Cada uno de estos eventos resulta fundamental en el desarrollo de la EA.

El factor de riesgo genético más fuerte relacionado con el género para la EA esporádica también es el alelo *APOE4*, que aumenta el riesgo de las mujeres de contraer la enfermedad

(Bretsky *et al.*, 1999; Mortensen y Høgh, 2001; Altmann *et al.*, 2014; Ungar *et al.*, 2014). Aunque sus mecanismos siguen sin estar claros, pueden implicar un vínculo cruzado entre APOE4 y estrógeno (Yaffe *et al.*, 2000; Kang y Grodstein, 2012). En promedio, las mujeres no portadoras del alelo APOE4 tienen mejor rendimiento cognitivo que las mujeres portadoras de APOE4. Además, estas últimas tenían un mayor riesgo de deterioro cognitivo. El impacto de la terapia con estrógenos en mujeres posmenopáusicas es complejo. Las mujeres no portadoras del alelo APOE4 que recibieron estrógeno u hormonoterapia tuvieron un nivel más alto de rendimiento cognitivo, mientras que las mujeres portadoras de APOE4 que recibieron terapia hormonal o con estrógenos tuvieron un rendimiento peor que las portadoras que no reciben terapia (Riedel *et al.*, 2016). En particular, el tratamiento con tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógeno y antagonista del receptor de estrógeno, mejoró los déficits cognitivos observados durante la transición menopáusica, especialmente en mujeres portadoras de APOE4 (Riedel *et al.*, 2016).

4.2 Genotipo APOE y respuesta a estrógenos

La terapia con estrógenos puede resultar beneficiosa en mujeres portadoras de APOE4 que muestran una respuesta positiva al aumentar la producción de ABCA1, que hace que aumente el reciclaje de APOE4. De hecho, se ha demostrado que el estrógeno aumenta la expresión del ARNm de ABCA1 en ratones y en mujeres posmenopáusicas que reciben terapia hormonal (Darabi *et al.*, 2011). Las mujeres posmenopáusicas portadoras de APOE4 de entre 49 y 69 años que interrumpieron su régimen de terapia hormonal mostraron acortamiento de los telómeros, un índice de envejecimiento biológico, en mayor medida que las mujeres que no portan este alelo o mujeres que sí lo portan, pero no recibieron terapia hormonal (Jacobs *et al.*, 2013). La exposición al estrógeno de las mitocondrias está implicada en la regulación del funcionamiento mitocondrial y activa la actividad antioxidante de la superóxido dismutasa de manganeso (MnSOD). Por el contrario, APP y A β interrumpen la función mitocondrial y esto está parcialmente mediado por interacciones Tom40 cuya función es permitir la entrada de proteínas al interior del espacio intermembranoso mitocondrial. En particular, se ha demostrado que el tratamiento con estrógenos aumenta los niveles de APOE y Tom40 mediante la activación de los receptores de estrógenos (Srivastava *et al.*, 1997). El tratamiento con estrógenos también modula la proteína receptora relacionada con LDL del receptor APOE (LRP1) (Cheng *et al.*, 2007). El tratamiento con estrógenos en ratones ovariectomizados también causa aumentos en LRP, una proteína de unión a APOE, en el hipocampo y la neocorteza (Ivanova *et al.*, 2013). En este sentido, la síntesis de APOE es necesaria para la

neuroprotección inducida por estrógenos y el crecimiento de neuritas (Cheng *et al.*, 2007) y se pierde en presencia del alelo *APOE4*. En conjunto, estos datos indican una interacción compleja entre los sistemas estrogénico y el gen *APOE* que merecen una mayor investigación a nivel de análisis de biología de sistemas y particularmente en la interacción entre estos dos sistemas durante el envejecimiento natural.

5. Terapias dirigidas al gen *APOE*

Ser portador del alelo *APOE4* se asocia con un mayor depósito de A β en el cerebro, pero aún no se ha demostrado que el A β sea causante de la EA (Bu, 2009), ya que su deposición en el cerebro humano sin un deterioro cognitivo significativo se observa con frecuencia (Aizenstein *et al.*, 2008). Además, los ensayos clínicos que informan de la reducción de A β en el cerebro no muestran necesariamente una mejora de la cognición, lo que demuestra que no existe una relación directa entre ellos (van Veluw *et al.*, 2017). Como la enfermedad es compleja y multifactorial es probable que los fármacos desarrollados actualmente se dirijan a sustratos patológicos erróneos, o que pueda ser necesario un enfoque farmacológico multiobjetivo. Las estrategias terapéuticas actuales dirigidas a la *APOE* para tratar la LOAD pueden estar dirigidas a sus propiedades estructurales o a los receptores *APOE*, además de incluir las terapias génicas.

5.1 Dirigidas a las propiedades estructurales del *APOE*

El bloqueo de la interacción *APOE*- A β con péptidos imitadores podría ser ventajoso ya que el péptido puede ser muy selectivo debido a su objetivo preciso (Cesa *et al.*, 2015). Por ejemplo, Ab12-28P, un péptido correspondiente a los residuos 12-28, reduce la deposición de A β y la acumulación de Tau insoluble en el cerebro de ratones (Liu *et al.*, 2014). Estos hallazgos indican que los bloqueadores de esta interacción pueden utilizarse potencialmente para reducir la carga de A β y Tau en el SNC.

También se utilizan péptidos imitadores de *APOE* (Osei-Hwedieh *et al.*, 2011). Los péptidos miméticos de la *APOE*, como el 4F, aumentan la lipidación de *APOE* y su secreción, disminuyen los niveles de A β y la hiperfosforilación de Tau, inhiben la neurodegeneración y la neuroinflamación, y mejoran las funciones cognitivas en ratones (Chernick *et al.*, 2018). Sin embargo, en el contexto de las isoformas humanas de *APOE*, los efectos de estos péptidos sobre la deposición de A β y otras patologías relacionadas con la LOAD no han sido analizados en profundidad. Por lo tanto, esta estrategia parece haber reunido cierto éxito,

aunque todavía debe ser probada en poblaciones específicas y demostrar su eficacia en la cognición para convertirse en una terapia.

Otra estrategia terapéutica consiste en interrumpir el dominio de interacción de la APOE4 con pequeñas moléculas, modificando su estructura general y, por tanto, modular sus efectos adversos en la patogénesis de la LOAD (Brodbeck *et al.*, 2011). Al menos tres regiones varían entre las isoformas de APOE, y dirigirse a ellas con pequeñas moléculas para cambiar la APOE4 hacia una estructura similar a la de APOE2 y APOE3 parece ser un acercamiento a la modulación de la patobiología de la APOE4 (Frieden y Garai, 2012). Este enfoque se está desarrollando actualmente para verificar si tiene beneficios terapéuticos *in vivo*.

5.2 Terapias dirigidas a los receptores APOE

Considerando que la eliminación de A β en el cerebro está mediada por los receptores de APOE, especialmente LRP1, LDLR y APOER2, aumentar la expresión de estos receptores es una posible estrategia terapéutica para reducir esta patología. La fluvastatina, un inhibidor de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, mejora la eliminación de A β en cultivos de endotelio de microcapilares cerebrales, posiblemente al aumentar la expresión de LRP1 (Qosa *et al.*, 2012). Otro estudio descubrió una mayor eliminación de A β en las células endoteliales cerebrales y en los microvasos cerebrales aislados de ratones tratados con rifampicina o cafeína (Shinohara *et al.*, 2010). En los modelos de ratones con A β , la eliminación condicionada de LRP1 en neuronas (Kanekiyo *et al.*, 2013), astrocitos (Liu *et al.*, 2017), y células vasculares (Kanekiyo *et al.*, 2012) dio como resultado una mayor deposición de A β . En los ratones APOE4 los niveles de APOER2 en el hipocampo también se reducen (Gilat-Frenkel *et al.*, 2014) mientras que en ratones APOE3 o deficientes de APOE (KO) no se muestra esta reducción. Por lo tanto, la regulación de los niveles de expresión de APOER2 podría considerarse una buena estrategia contra la EA.

5.3 Terapia génica APOE

Los virus adenoasociados (AAV) pueden mediar la transferencia de genes directamente al SNC (Ittner *et al.*, 2019). Los AAV se han convertido en los vectores de terapia génica más utilizados para el SNC debido a su seguridad, su naturaleza no patógena y su capacidad para infectar células *in vivo*, especialmente las neuronas (Ittner *et al.*, 2019). Existe un ensayo en curso que está probando la seguridad de la expresión de AAV-APOE2 en portadores del alelo APOE4. Este ensayo ha sido posible porque los estudios anteriores en animales, incluyendo APP/PS1 y ratones Tg2576 demostraron que el AAV-APOE2 reduce la acumulación de A β

tras la administración intracerebral de AAV-APOE4 (Hudry *et al.*, 2013). Otro grupo realizó una inyección intracerebral de AAV-APOE2 a ratones APP/PS1/APOE4 e informó de que redujo la deposición de A β (Zhao *et al.*, 2017). Más recientemente, un grupo utilizó un plásmido no viral que codifica para APOE2 (pAPOE2) en el cerebro de ratones utilizando liposomas y demostró un aumento significativo de los niveles de APOE en el cerebro de los ratones con una sola inyección (dos Santos Rodrigues *et al.*, 2019). En conjunto, estos estudios muestran que el aumento de la expresión de APOE2 podría ser eficaz para reducir la patología de A β , pero no la expresión de APOE4. Aunque las terapias dirigidas a la APOE siguen estando en una fase temprana de desarrollo, son muy prometedoras en la lucha contra la LOAD. El enfoque de la isoforma específica sería una estrategia alentadora para tratar la EA debido a las funciones diferenciales de las isoformas de APOE en la patogénesis de la EA (Zhao *et al.*, 2017).

6. Conclusiones

En resumen, los procesos neuroinflamatorios que ocurren durante el envejecimiento, los cambios a nivel endocrino de la mediana edad y portar el alelo *APOE4* son los principales factores que contribuyen al riesgo y la progresión de la EA. Los datos indican una interacción compleja entre estos factores de riesgo. Sin embargo, esta complicada interacción queda aún por investigar, claramente existen diferencias sexuales en el riesgo de EA que son modificadas según el genotipo *APOE*, pero aún existe una considerable variabilidad que no se explica ni por el genotipo *APOE* ni por el sexo, lo que sugiere que los procesos biológicos que ocurren durante el envejecimiento son también un factor determinante.

No obstante, parece ser que portar el alelo *APOE4* es el principal factor de riesgo genético para desarrollar LOAD, aunque no todas las personas que portan este alelo desarrollan la enfermedad. La proteína APOE no solo afecta el metabolismo de los lípidos, sino también varias funciones del SNC de una manera dependiente de la isoforma. Además de controlar los niveles de colesterol en sangre, también regulan la deposición y agregación de A β , así como los niveles de fosforilación de la proteína Tau.

Hasta la fecha, no se han desarrollado medicamentos para curar o retrasar la EA. Esta enfermedad multifactorial puede requerir un tratamiento de múltiples objetivos que probablemente se adapte a la progresión de la enfermedad. Las estrategias actuales dirigidas a APOE para prevenir la progresión de la EA deben considerar la terapia combinada de aumento de la lipídación con la disminución simultánea de APOE4 libre de lípidos.

7. Referencias bibliográficas

- Agaçayak, E., Yaman Görük, N., Küsen, H., Yaman Tunç, S., Ba, Saranoglu, S., İçen, M. S., Yıldızbakan, A., Yüksel, H., Kalkanlı, S. y Gül, T. (2016) "Role of inflammation and oxidative stress in the etiology of primary ovarian insufficiency", *Turkish journal of obstetrics and gynecology*, 13, pp.109–115. doi: 10.4274/tjod.00334
- Aizenstein, H. J., Nebes, R. D., Saxton, J. A., Price, J. C., Mathis, C. A., Tsopelas, N. D., Ziolkowski, S. K., James, J. A., Snitz, B. E., Houck, P. R., Bi, W., Cohen, A. D., Lopresti, B. J., DeKosky, S. T., Halligan, E. M. y Klunk, W. E. (2008) "Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly", *Archives of neurology*, 65, pp.1509–1517. doi: 10.1001/archneur.65.11.1509
- Alisky, J. M. (2007) "The coming problem of HIV-associated Alzheimer's disease." *Medical hypotheses*, 69, pp.1140–1143. doi: 10.1016/j.mehy.2007.02.030
- Altmann, A., Tian, L., Henderson, V. W., Greicius, M. D., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, I. (2014) "Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease", *Annals of neurology*, 75, pp.563–573. doi: 10.1002/ana.24135
- Alzheimer's Society (2017). The progression of Alzheimer's disease and other dementias. Disponible en: <http://www.alzheimers.org.uk>. (Accedido 20 de 06 de 2021).
- Amieva, H., Goff, M. L., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., Jacqmin-Gadda, H. y Dartigues, J. F. (2008) "Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms", *Annals of neurology*, 64, pp.492–498. doi: 10.1002/ana.21509
- Apostolova L. G., Hwang K. S., Kohannim O., Avila D., Elashoff D., Jack C. R., Shaw L., Trojanowski J. Q., Weiner M. W. y Thompson P. M. (2014) "ApoE4 effects on automated diagnostic classifiers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease", *NeuroImage: Clinical*, 4, pp.461–472.
- Bennett R. E., Esparza T. J., Lewis H. A., Kim E., Mac Donald C. L., Sullivan P. M. y Brody D. L. (2013) "Human apolipoprotein E4 worsens acute axonal pathology but not amyloid- β immunoreactivity after traumatic brain injury in 3xTG-AD mice", *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 72, pp.396–403.
- Berti, V., Mosconi, L., Glodzik, L., Li, Y., Murray, J., De Santi, S., Pupi, A., Tsui, W. y De Leon, M.J., (2011) "Structural brain changes in normal individuals with a maternal history of Alzheimer's", *Neurobiology of aging*, 32 (2325), pp.17-26.
- Boisvert, M. M., Erikson, G. A., Shokhirev, M. N., y Allen, N. J. (2018) "The aging astrocyte transcriptome from multiple regions of the mouse brain", *Cell reports*, 22, pp.269–285. doi: 10.1016/j.celrep.2017.12.039
- Bove, R., Secor, E., Chibnik, L. B., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bennett, D. A. y De Jager, P. L. (2014) "Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women", *Neurology*, 82, pp.222–229. doi: 10.1212/WNL.0000000000000033
- Bretsky, P. M., Buckwalter, J. G., Seeman, T. E., Miller, C. A., Poirier, J., Schellenberg, G. D., Finch, C. E. y Henderson, V. W., (1999) "Evidence for an interaction between apolipoprotein E genotype, gender, and Alzheimer disease", *Alzheimer disease and associated disorders*, 13, pp.216-221
- Breunig, J. J., Guillot-Sestier, M. V., y Town, T. (2013) "Brain injury, neuroinflammation and Alzheimer's disease", *Frontiers in aging neuroscience*, 5 (26). doi: 10.3389/fnagi.2013.00026
- Brinton, R. D., Yao, J., Yin, F., Mack, W. J., y Cadenas, E. (2015) "Perimenopause as a neurological transition state", *Nature reviews endocrinology*, 11, pp.393–405. doi: 10.1038/nrendo.2015.82
- Brodbeck, J., McGuire, J., Liu, Z., Meyer-Franke, A., Balestra, M. E., Jeong, D., Pleiss, M., McComas, C., Hess, F., Witter, D., Peterson, S., Childers, M., Goulet, M., Liverton, N., Hargreaves, R., Freedman, S., Weisgraber, K. H., Mahley, R. W. y Huang, Y. (2011) "Structure-dependent impairment of intracellular apolipoprotein E4 trafficking and its detrimental effects are rescued by small-molecule structure correctors", *Journal of biological chemistry*, 286, pp.17217–17226. doi: 10.1074/jbc.m110.217380
- Bu, G. (2009) "Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy", *Nature reviews neuroscience*, 10, pp.333–344. doi: 10.1038/nrn2620
- Cam, J. A., y Bu, G. (2006) "Modulation of b-amyloid precursor protein trafficking and processing by the low density lipoprotein receptor family", *Molecular neurodegeneration*, 1, pp.1–13. doi: 10.1186/1750-1326-1-8

- Cam, J. A., Zerbinatti, C. V., Knisely, J. M., Hecimovic, S., Li, Y., y Bu, G. (2004) “The low density lipoprotein receptor-related protein 1B retains b-amyloid precursor protein at the cell surface and reduces amyloid-b peptide production”, *Journal of biological chemistry*, 279, pp.29639–29646. doi: 10.1074/jbc.m313893200
- Castellani, R. J., Plascencia-Villa, G. y Perry G. (2019) “The amyloid cascade and Alzheimer’s disease therapeutics: theory versus observation”, *Laboratory Investigation*, 99, pp.958–970. doi: 10.1038/s41374-019-0231-z
- Cesa, L. C., Mapp, A. K., y Gestwicki, J. E. (2015) “Direct and propagated effects of small molecules on protein–protein interaction networks”, *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 3, p.119. doi: 10.3389/fbioe.2015.00119
- Chakradhar, S. (2018) “A tale of two diseases: aging HIV patients inspire a closer look at Alzheimer’s disease”, *Nature medicine*, 24, pp.376–377. doi: 10.1038/nm0418-376
- Chen, Y., Durakoglugil, M. S., Xian, X., y Herz, J. (2010) “ApoE4 reduces glutamate receptor function and synaptic plasticity by selectively impairing ApoE receptor recycling”, *Proceedings of the national academy of sciences of U.S.A.*, 107, 12011–12016. doi: 10.1073/pnas.0914984107
- Chene, G., Beiser, A., Au, R., Preis, S. R., Wolf, P. A., Dufouil, C. y Seshadri, S., (2015) “Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from midadult life”, *Alzheimer’s and dementia*, 11, pp.310-320.
- Cheng X., McAsey M. E., Li M., Randall S., Cady C., Nathan B. P. y Struble R. G. (2007) “Estradiol replacement increases the low-density lipoprotein receptor related protein (LRP) in the mouse brain”, *Neuroscience letters*, 417, pp.50–54.
- Chernick, D., Ortiz-Valle, S., Jeong, A., Swaminathan, S. K., Kandimalla, K. K., Rebeck, G. W., y Li, L. (2018) “High-density lipoprotein mimetic peptide 4F mitigates amyloid-b-induced inhibition of apolipoprotein E secretion and lipidation in primary astrocytes and microglia”, *Journal of Neurochemistry*, 147 (5), pp.647–662. doi: 10.1111/jnc.14554
- Chou, R. C., Kane, M., Ghimire, S., Gautam, S., y Gui, J. (2016) “Treatment for rheumatoid arthritis and risk of Alzheimer’s disease: a nested case-control análisis”, *CNS drugs*, 30, pp.1111–1120. doi: 10.1007/s40263-016-0374-z
- Corbo R. y Scacchi R. (1999) “Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE 4 a ‘thrifty’ allele?”, *Annals of human genetics*, 63, pp.301–310.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L. y Pericak-Vance, M. A. (1993) “Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer’s disease in late onset families”, *Science*, 261, pp.921–923. doi: 10.1126/science.8346443
- Cui, H., Kong, Y., y Zhang, H. (2012) “Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging”, *Journal of signal transduction*, 2012 (646354) doi: 10.1155/2012/646354
- Damoiseaux J. S., Seeley W. W., Zhou J., Shirer W. R., Coppola G., Karydas A., Rosen H. J., Miller B. L., Kramer J. H. y Greicius M. D. (2012) “Gender modulates the APOE epsilon4 effect in healthy older adults: convergent evidence from functional brain connectivity and spinal fluid tau levels”, *Journal of neuroscience*, 32, pp.8254–8262.
- Darabi M., Ani M., Panjehpour M., Rabbani M., Movahedian A. y Zarean E. (2011) “Effect of estrogen receptor β A1730G polymorphism on ABCA1 gene expression response to postmenopausal hormone replacement therapy”, *Genetic testing and molecular biomarkers*, 15, pp.11–15.
- Ding, F., Yao, J., Rettberg, J. R., Chen, S., y Brinton, R. D. (2013) “Early decline in glucose transport and metabolism precedes shift to ketogenic system in female aging and Alzheimer’s mouse brain: implication for bioenergetic intervention”, *PLoS One*, 8, p.79977. doi: 10.1371/journal.pone.0079977
- Duarte, A. I., Santos, M. S., Oliveira, C. R. y Moreira, P. I. (2018) “Brain insulin signalling, glucose metabolism and females’ reproductive aging: A dangerous triad in Alzheimer’s disease”, *Neuropharmacology*, 136(B), pp.223-242. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.044
- Eisenberg, D. T., Kuzawa, C. W., y Hayes, M. G. (2010) “Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: climate, local adaptations, and evolutionary history”, *American journal of physical anthropology*, 143, pp.100–111. doi: 10.1002/ajpa. 21298
- Etminan, M., Gill, S., y Samii, A. (2003) “Effect of non-steroidal antiinflammatory drugs on risk of Alzheimer’s disease: systematic review and meta-analysis of observational studies”, *The BMJ*, 327, p.128. doi: 10.1136/bmj.327. 7407.128

- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., Myers, R. H., Pericak-Vance, M. A., Risch, N. y van Duijn, C. M. (1997) “Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium”, *Jama*, 278, pp.1349–1356. doi:10.1001/jama.1997.03550160069041
- Fernandez, C. G., Hamby, M. E., McReynolds, M. L., y Ray, W. J. (2019) “The role of APOE4 in disrupting the homeostatic functions of astrocytes and microglia in aging and Alzheimer’s disease”, *Frontiers in aging neuroscience*, 11, p.14. doi:10.3389/fnagi.2019.00014
- Frieden, C., y Garai, K. (2012) “Structural differences between apoE3 and apoE4 may be useful in developing therapeutic agents for Alzheimer’s disease”, *Proceedings of the national academy of science of the U.S.A.*, 109, pp.8913–8918. doi: 10.1073/pnas.1207022109
- Gilat-Frenkel, M., Boehm-Cagan, A., Liraz, O., Xian, X., Herz, J., y Michaelson, D. M. (2014) “Involvement of the Apoer2 and Lrp1 receptors in mediating the pathological effects of ApoE4 in vivo”, *Current Alzheimer research*, 11, pp.549–557. doi: 10.2174/1567205010666131119232444
- Gulke, E., Gelderblom, M., y Magnus, T. (2018) “Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia”, *Therapeutic advances in neurological disorders*, 11, 1756286418774254. doi: 10.1177/1756286418774254
- Habib, P., Slowik, A., Zendedel, A., Johann, S., Dang, J., y Beyer, C. (2014) “Regulation of hypoxia-induced inflammatory responses and M1-M2 phenotype switch of primary rat microglia by sex steroids”, *Journal of molecular neuroscience*, 52, pp.277–285. doi: 10.1007/s12031-013-0137-y
- Hanlon C. S. y Rubinsztein D. C. (1995) “Arginine residues at codons 112 and 158 in the apolipoprotein E gene correspond to the ancestral state in humans”, *Atherosclerosis*, 112, pp.85–90.
- Hatters, D. M., Peters-Libeu, C. A., y Weisgraber, K. H. (2006) “Apolipoprotein E structure: insights into function”, *Trends in biochemical sciences.*, 31, pp.445–454. doi: 10.1016/j.tibs.2006.06.008
- He, X., Cooley, K., Chung, C. H., Dashti, N., y Tang, J. (2007) “Apolipoprotein receptor 2 and X11a/b mediate apolipoprotein E-induced endocytosis of amyloid-b precursor protein and b-secretase, leading to amyloid-b production”, *Journal of neuroscience*, 27, pp.4052–4060. doi: 10.1523/jneurosci.3993-06.2007
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., McCann, J. J., Beckett, L. A. y Evans, D. A. (2001) “Is the risk of developing Alzheimer’s disease greater for women than for men?”, *American journal of epidemiology*, 153, pp.132-136
- Holland, D., Desikan, R. S., Dale, A. M., Mcevoy, L. K., y Alzheimer’s Disease Neuroimaging, I. (2013) “Higher rates of decline for women and apolipoprotein E epsilon4 carriers”, *American journal of neuroradiology*, 34, pp.2287–2293. doi: 10.3174/ajnrA3601
- Holtman, I. R., Raj, D. D., Miller, J. A., Schaafsma, W., Yin, Z., Brouwer, N., Wes, P. D., Möller, T., Orre, M., Kamphuis, W., Hol, E. M., Boddeke, E. W. G. M. y Eggen, B. J. L. (2015) “Induction of a common microglia gene expression signature by aging and neurodegenerative conditions: a co-expression meta-analysis”, *Acta neuropathologica communications*, 3 (31) doi: 10.1186/s40478-015-0203-5
- Holtzman, D. M., Herz, J., y Bu, G. (2012) “Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease”, *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.*, 2 (006312). doi: 10.1101/cshperspect.a00 6312
- Honea, R. A., Swerdlow, R. H., Vidoni, E. D. y Burns, J. M. (2011) “Progressive regional atrophy in normal adults with a maternal history of Alzheimer disease”, *Neurology*, 76, pp.822-829
- Huang R. Y., Garai K., Frieden C. y Gross M. L. (2011) “Hydrogen/deuterium exchange and electron-transfer dissociation mass spectrometry determine the interface and dynamics of apolipoprotein E oligomerization”, *Biochemistry*, 50, pp.9273–9282.
- Husain M. A., Laurent B. y Plourde M. (2021) “APOE and Alzheimer’s Disease: From Lipid Transport to Physiopathology and Therapeutics”, *Frontiers in neuroscience*, 15 (630502). doi: 10.3389/fnins.2021.630502
- Ivanova M. M., Radde B. N., Son J., Mehta F. F., Chung S-H. y Klinge C. M. (2013) “Estradiol and tamoxifen regulate NRF-1 and mitochondrial function in mouse mammary gland and uterus”, *Journal of molecular endocrinology*, 51, pp.233–246.
- Jacobs E. G., Kroenke C., Lin J., Epel E. S., Kenna H. A., Blackburn E. H. y Rasgon N. L. (2013) “Accelerated cell aging in female APOE-epsilon4 carriers: implications for hormone therapy use”, *PloS one*, 8 (54713).

- Kanekiyo, T., Liu, C.-C., Shinohara, M., Li, J., y Bu, G. (2012) "LRP1 in brain vascular smooth muscle cells mediates local clearance of Alzheimer's amyloid- β ", *Journal of neuroscience*, 32, pp.16458–16465. doi: 10.1523/jneurosci.3987-12.2012
- Kanekiyo, T., Xu, H., y Bu, G. (2014) "ApoE and Ab in Alzheimer's disease: accidental encounters or partners?", *Neuron*, 81, pp.740–754. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.045
- Kang, J. H., y Grodstein, F. (2012) "Postmenopausal hormone therapy, timing of initiation, APOE and cognitive decline", *Neurobiology aging*, 33, pp.1129-1137.
- Kim, J., Basak, J. M., y Holtzman, D. M. (2009) "The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease", *Neuron*, 63, pp.287–303. doi: 10.1016/j.neuron.2009.06.026
- Klosinski, L. P., Yao, J., Yin, F., Fonteh, A. N., Harrington, M. G., Christensen, T. A., Trushina, E. y Brinton, R. D. (2015) "White matter lipids as a ketogenic fuel supply in aging female brain: implications for Alzheimer's disease", *EBioMedicine*, 2, pp.1888–1904. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.002
- Krstic, D., Madhusudan, A., Doehner, J., Vogel, P., Notter, T., Imhof, C., Manalastas, A., Hilfiker, M., Pfister, S., Schwerdel, C., Riether, C., Meyer, U. y Knuesel, I. (2012) "Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice", *Journal of neuroinflammation*, 9, p.151. doi: 10.1186/1742-2094-9-151
- Kuh, D., Cooper, R., Moore, A., Richards, M., y Hardy, R. (2018) "Age at menopause and lifetime cognition: findings from a British birth cohort study", *Neurology* 90, pp.673–681. doi: 10.1212/WNL.0000000000005486
- Kuller L. H., Shemanski L., Manolio T., Haan M., Fried L., Bryan N., Burke G. L., Tracy R. y Bhadelia R. (1998) "Relationship between ApoE, MRI findings, and cognitive function in the cardiovascular health study", *Stroke*, 29, pp.388–398.
- Kunkle, B., Grenier-Boley, B., Sims, R., Bis, J. C., Damotte, V. y Naj, A. C. (2019) "Meta-analysis of genetic association with diagnosed Alzheimer's disease identifies novel risk loci and implicates A β , Tau, immunity and lipid processing", *Nature genetics*, 51 (3), pp.414–430.
- Lambert, J. C. Lambert, J. C., Heath, S., Even, G., Campion, D., Sleegers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., Zelenika, D., Bullido, M. J., Tavernier, B., Letenneur, L., Bettens, K., Berr, C., Pasquier, F., Fiévet, N., Barberger-Gateau, P., Engelborghs, S., De Deyn, P., Mateo, I., Franck, A., ... Amouyel, P. (2009) "Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *CRI* associated with Alzheimer's disease", *Nature genetics*, 41(10), pp.1094–1099.
- Lambert, J. C., Ibrahim-Verbaas, C. A., Harold, D., Naj, A. C., Sims, R., Bellenguez, C., DeStafano, A. L., Bis, J. C., Beecham, G. W., Grenier-Boley, B., Russo, G., Thorton-Wells, T. A., Jones, N., Smith, A. V., Chouraki, V., Thomas, C., Ikram, M. A., Zelenika, D., Vardarajan, B. N., Kamatani, Y., ... Amouyel, P. (2013) "Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease", *Nature genetics*, 45(12), pp.1452–1458
- Lane-Donovan, C., y Herz, J. (2017) "The ApoE receptors Vldlr and Apoer2 in central nervous system function and disease", *Journal of lipid research*, 58, 1036–1043. doi: 10.1194/jlr.r075507
- Leduc V., Jasmin-Belanger S. y Poirier J. (2010) "APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease", *Trends in molecular medicine*, 16, pp.469–477.
- Li, L., Ruau, D., Chen, R., Weber, S., y Butte, A. J. (2012). "Systematic identification of risk factors for alzheimer's disease through shared genetic architecture and electronic medical records" *Proceedings of the Pacific symposium on biocomputing 2013. (Singapore: World Scientific)*, pp.224–235. doi: 10.1142/9789814447973_0022
- Li, M. D., Burns, T. C., Kumar, S., Morgan, A. A., Sloan, S. A., y Palmer, T. D. (2015). "Aging-like changes in the transcriptome of irradiated microglia", *Glia*, 63, pp.754–767. doi: 10.1002/glia.22782
- Liu, C.-C., Hu, J., Zhao, N., Wang, J., Wang, N., Cirrito, J. R., Kanekiyo, T., Holtzman, D. M. y Bu, G. (2017) "Astrocytic LRP1 mediates brain A β clearance and impacts amyloid deposition", *Journal of neuroscience*, 37, pp.4023–4031. doi: 10.1523/jneurosci.3442-16.2017
- Liu, C. C., Kanekiyo, T., Xu, H., y Bu, G. (2013). "Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy", *Nature reviews neurology*, 9, pp.106–118. doi: 10.1038/nrneurol.2012.263
- Liu, S., Breitbart, A., Sun, Y., Mehta, P. D., Boutajangout, A., Scholtzova, H., y Wisniewski, T. (2014). "Blocking the apolipoprotein E/amyloid β interaction in triple transgenic mice ameliorates Alzheimer's disease related amyloid β and tau pathology", *Journal of neurochemistry*, 128(4), pp.577–591. doi: 10.1111/jnc.12484

- Louhija J., Miettinen H.E., Kontula K., Tikkanen M.J., Miettinen T. y Tilvis R. (1994) “Aging and genetic variation of plasma apolipoproteins. Relative loss of the apolipoprotein E4 phenotype in centenarians”, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 14, pp.1084–1089.
- Lue, L. F., Sabbagh, M. N., Chiu, M. J., Jing, N., Snyder, N. L., Schmitz, C., Guerra, A., Belden, C. M., Chen, T. F., Yang, C. C., Yang, S. Y., Walker, D. G., Chen, K. y Reiman, E. M. (2017) “Plasma levels of Ab42 and Tau identified probable Alzheimer's dementia: findings in two cohorts”, *Frontiers in aging neuroscience*, 9, p.226.
- Lyall D.M., Harris S.E., Bastin M.E., Munoz Maniega S., Murray C., Lutz M.W., Saunders A.M., Roses A.D., Valdes Hernandez Mdel C., Royle N.A., Starr J.M., Porteous D.J., Wardlaw J.M. y Deary I.J. (2014) “Alzheimer's disease susceptibility genes APOE and TOMM40, and brain white matter integrity in the Lothian Birth Cohort 1936”, *Neurobiology aging*, 35, pp.1513–1533.
- Mahley R.W. y Rall S.C. Jr. (2000) “Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein”, *Annual review of genomics and human genetics*, 1, pp.507–537.
- Mahley R.W., Weisgraber K.H. y Huang Y. (2009) “Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS”, *Journal of lipid research*, 50, pp.183–188.
- Manly, J. J., Merchant, C. A., Jacobs, D. M., Small, S. A., Bell, K., Ferin, M., y Mayeux, R. (2000) “Endogenous estrogen levels and Alzheimer's disease among postmenopausal women”, *Neurology*, 54(4), pp.833–837. doi: 10.1212/WNL.54.4.833
- Manning, E. N., Barnes, J., Cash, D. M., Bartlett, J. W., Leung, K. K., Ourselin, S. y Fox, N. C. (2014) “APOE 4 is associated with disproportionate progressive hippocampal atrophy in AD”, *PLoS one*, 9, p.97608. doi: 10.1371/journal.pone.0097608
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., Herukka, S-K., van der Flier, W. M., Blankenstein, M. A. y Ewers, M. (2009) “CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment”, *Jama*, 302, pp.385–393.
- Meng, W., Adams, M. J., Hebert, H. L., Deary, I. J., McIntosh, A. M., y Smith, B. H. (2018). “A Genome-Wide Association Study Finds Genetic Associations with Broadly-Defined Headache in UK Biobank (N=223,773)”, *EBioMedicine*, 28, pp.180–186. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.01.023
- Mesa-Herrera, F., Taoro-González, L., Valdés-Baizabal, C., Diaz, M., y Marín, R. (2019) “Lipid and lipid raft alteration in aging and neurodegenerative diseases: a window for the development of new biomarkers” *International journal of molecular sciences*, 20, p.3810. doi: 10.3390/ijms20153810
- Miyata M. y Smith J. D. (1996) “Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and β -amyloid peptides”, *Nature genetics*, 14, pp.55–61.
- Mortensen E. L. y Hogh P. (2001) “A gender difference in the association between APOE genotype and age-related cognitive decline”, *Neurology*, 57, pp.89–95.
- Mosconi, L., Berti, V., Guyara-Quinn, C., Mchugh, P., Petrongolo, G., Osorio, R. S., Connaughty, C., Pupi, A., Vallabhajosula, S., Isaacson, R. S., de Leon, M. J., Swerdlow, R. H. y Brinton, R. B. (2017a) “Perimenopause and emergence of an Alzheimer's bioenergetic phenotype in brain and periphery”, *PLoS One*, 12, 0185926. doi: 10.1371/journal.pone.0185926
- Mosconi, L., Berti, V., Quinn, C., Mchugh, P., Petrongolo, G., Varsavsky, I., Osorio, R. S., Pupi, A., Vallabhajosula, S., Isaacson, R. S., de Leon, M. J., y Brinton, R. D. (2017b) “Sex differences in Alzheimer risk: brain imaging of endocrine vs chronologic aging”, *Neurology*, 89(13), pp.1382–1390. doi: 10.1212/WNL.0000000000004425
- Mosconi, L., Berti, V., Swerdlow, R.H., Pupi, A., Duara, R. y de Leon, M. (2010) “Maternal transmission of Alzheimer's disease: prodromal metabolic phenotype and the search for genes”, *Human genetics*, 4, pp.170-193.
- Nudelman, K. N. H., Lin, J., Lane, K. A., Nho, K., Kim, S., Faber, K. M., Risacher, S. L., Foroud, T. M., Gao, S., Davis, J. W., Weiner, M. W. y Saykin, A. J. (2019) “Telomere Shortening in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Cohort”, *Journal of Alzheimer's disease*, 71 (1), pp.33-43.
- Osei-Hwedieh, D. O., Amar, M., Sviridov, D., y Remaley, A. T. (2011) “Apolipoprotein mimetic peptides: mechanisms of action as anti-atherogenic agents”, *Pharmacology therapy*, 130, pp.83–91. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.12.003
- Prasad, H., y Rao, R. (2018) “Amyloid clearance defect in ApoE4 astrocytes is reversed by epigenetic correction of endosomal pH”, *Proceeding of the national academy of sciences of U.S.A.*, 115, pp.6640–6649. doi: 10.1073/pnas.1801612115

- Qosa, H., Abuznait, A. H., Hill, R. A., y Kaddoumi, A. (2012) “Enhanced brain amyloid- β clearance by rifampicin and caffeine as a possible protective mechanism against Alzheimer’s disease”, *Journal of Alzheimers disease*, 31, pp.151–165. doi: 10.3233/jad-2012120319
- Rawat, V., Wang, S., Sima, J., Bar, R., Liraz, O., Gundimeda, U., Parekh, T., Chan, J., Johansson, J. O., Tang, C., Chui, H. C., Harrington, M. G., Michaelson, D. M., y Yassine, H. N. (2019) “ApoE4 alters ABCA1 membrane trafficking in astrocytes”, *Journal of neuroscience*, 39(48), pp.9611–9622. doi: 10.1523/jneurosci.1400-19.2019
- Reddy, P. H., Mani, G., Park, B. S., Jacques, J., Murdoch, G., Whetsell Jr., W., Kaye, J. y Manczak, M., (2005) “Differential loss of synaptic proteins in Alzheimer's disease: implications for synaptic dysfunction”, *Journal of Alzheimers disease*, 7, pp.103-117.
- Reiman E. M., Chen K., Liu X., Bandy D., Yu M., Lee W., Ayutyanont N., Keppler J., Reeder S. A. y Langbaum J. B (2009) “Fibrillar amyloid- β burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer’s disease”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106, pp.6820–6825.
- Rettberg, J. R., Yao, J., y Brinton, R. D. (2014) “Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body”, *Frontiers in neuroendocrinology*, 35, pp.8–30. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.08.001
- Riedel, B. C., Thompson, P. M., y Brinton, R. D. (2016) “Age, APOE and Sex: Triad of Risk of Alzheimer’s Disease”, *Journal of steroid biochemistry and molecular biology.*, 160, pp.134–147. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.012.
- Ritzel, R. M., Patel, A. R., Pan, S., Crapser, J., Hammond, M., Jellison, E., y McCullough, L. D. (2015). “Age- and location-related changes in microglial function”, *Neurobiology of aging*, 36, pp.2153–2163. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.02.016
- Rocca, W. A., Grossardt, B. R., y Maraganore, D. M. (2008) “The long-term effects of oophorectomy on cognitive and motor aging are age dependent”, *Neurodegenerative diseases*, 5, pp.257–260. doi: 10.1159/000113718
- Roses, A., Lutz, M., Amrine-Madsen, H., Saunders, A., Crenshaw, D., Sundseth, S., Huentelman, M., Welsh-Bohmer, K. y Reiman, E. (2010) “A TOMM40 variable-length polymorphism predicts the age of late-onset Alzheimer’s disease”, *The pharmacogenomics journal*, 10, pp.375–384.
- Ruiz, J., Kouliavskaja, D., Migliorini, M., Robinson, S., Saenko, E. L., Gorlatova, N., Li, D., Lawrence, D., Hyman, B. T., Weisgraber, K. H., y Strickland, D. K. (2005) “The apoE isoform binding properties of the VLDL receptor reveal marked differences from LRP and the LDL receptor”, *Journal of lipid research*, 46(8), pp.1721–1731. doi: 10.1194/jlr.m500114-jlr200
- Safaiyan, S., Kannaiyan, N., Snaidero, N., Brioschi, S., Biber, K., Yona, S., Edinger, A. L., Jung, S., Rossner, M. J., y Simons, M. (2016) “Age-related myelin degradation burdens the clearance function of microglia during aging”, *Nature neuroscience*, 19(8), pp.995–998. doi: 10.1038/nn.4325
- Scacchi, R., De Bernardini, L., Mantuano, E., Donini, L. M., Vilardo, T., y Corbo, R. M. (1995) “Apolipoprotein E (APOE) allele frequencies in late-onset sporadic Alzheimer’s disease (AD), mixed dementia and vascular dementia: lack of association of +4 allele with AD in Italian octogenarian patients”, *Neuroscience letters*, 201, pp.231–234. doi: 10.1016/0304-3940(95)12190-0
- Seshadri, S., Wolf, P. A., Beiser, A., Au, R., McNulty, K., White, R. y D’Agostino, R. B. (1997) “Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease. The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study”, *Neurology*, 49, pp.1498-1504.
- Shinohara, M., Sato, N., Kurinami, H., Takeuchi, D., Takeda, S., Shimamura, M., Yamachita, T., Uchiyama, Y., Rakugi, H. y Morishita, R. (2010) “Reduction of brain β -amyloid (A β) by fluvastatin, a hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor, through increase in degradation of amyloid precursor protein C-terminal fragments (APP-CTFs) and A β clearance”, *Journal of biological chemistry*, 285(29), pp.22091–22102. doi: 10.1074/jbc.m110.102277
- Sims, R., Hill, M. y Williams, J. (2020) “The multiplex model of the genetics of Alzheimer’s disease”, *Nature neuroscience*, 23, pp.311-322. doi: 10.1038/s41593-020-0599-5.
- Singh, P. P., Singh, M., y Mastana, S. S. (2006) “APOE distribution in world populations with new data from India and the UK”, *Annals of human biology*, 33, 279–308. doi: 10.1080/03014460600594513
- Spuch, C., Antequera, D., Pascual, C., Abilleira, S., Blanco, M., Moreno-Carretero, M. J., Romero-Lopez, J., Ishida, T., Molina J. A., Villarejo, A., Bermejo-Pareja, F. y Carro, E. (2015) “Soluble megalin is reduced in cerebrospinal fluid samples of Alzheimer’s disease patients”, *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, p.134. doi: 10.3389/fncel.2015.00134

- Srivastava R. A. K., Srivastava N., Averna M., Lin R. C., Korach K. S., Lubahn D. B. y Schonfeld G. (1997) "Estrogen up-regulates apolipoprotein E (ApoE) gene expression by increasing ApoE mRNA in the translating pool via the estrogen receptor α -mediated pathway", *Journal of biological chemistry*, 272, pp.33360–33366.
- Stanley, L. C., Mrak, R. E., Woody, R. C., Perrot, L. J., Zhang, S., Marshak, D. R., Nelson, S. J. y Griffin, W. S. T. (1994) "Glial cytokines as neuropathogenic factors in HIV infection: pathogenic similarities to Alzheimer's disease", *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 53(3), 231–238. doi: 10.1097/00005072-199405000-00003
- Statista (2017). Average Life Expectancy at Birth in 2017 by Continent (In Years). Disponible en: www.statista.com. (Accedido 15 de 08 de 2021).
- Streit, W. J., y Xue, Q. S. (2014) "Human CNS immune senescence and neurodegeneration", *Current opinion in immunology*, 29, 93–96. doi: 10.1016/j.coi.2014. 05.005
- Streit, W. J., Mrak, R. E., y Griffin, W. S. (2004) "Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective", *Journal of neuroinflammation*, 1, p.14. doi: 10.1186/1742-2094-1-14
- Strittmatter W., Weisgraber K., Goedert M., Saunders A., Huang D., Corder E., Dong L., Jakes R., Alberts M. y Gilbert J. (1994) "Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer Disease Brain Are Related to Apolipoprotein E Genotype", *Experimental neurology*, 125 (2), pp.163-171.
- Suenaga, J., Hu, X., Pu, H., Shi, Y., Hassan, S. H., Xu, M., Leak, R. K., Stetler, R. A., Gao, Y., y Chen, J. (2015) "White matter injury and microglia/macrophage polarization are strongly linked with age-related long-term deficits in neurological function after stroke", *Experimental neurology*, 272, pp.109–119. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.03.021
- Svennerholm, L., Boström, K., y Jungbjer, B. (1997) "Changes in weight and compositions of major membrane components of human brain during the span of adult human life of Swedes", *Acta neuropathology*, 94, pp.345–352. doi: 10.1007/s004010050717
- Tom, S. E., Hubbard, R. A., Crane, P. K., Haneuse, S. J., Bowen, J., McCormick, W. C., McCurry, S. y Larson, E. B. (2015) "Characterization of dementia and Alzheimer's disease in an older population: updated incidence and life expectancy with and without dementia", *American journal of public health*, 105, pp.408-413.
- Ungar, L., Altmann, A., y Greicius, M. D. (2014) "Apolipoprotein E, gender, and Alzheimer's disease: an overlooked, but potent and promising interaction", *Brain Imaging Behaviour*, 8, pp.262–273. doi: 10.1007/s11682-013-9272-x
- Uri-Belapolsky, S., Shaish, A., Eliyahu, E., Grossman, H., Levi, M., Chuderland, D., Niño-Many, L., Hasky, N., Shashar, D., Almog, T., Kandel-Kfir, M., Harats, D., Shalgi, R. y Kamari, Y. (2014) "Interleukin-1 deficiency prolongs ovarian lifespan in mice", *Proceedings of the national academy of sciences of U.S.A.*, 111, pp.12492–12497. doi: 10.1073/pnas.1323955111
- Van Den Heuvel, C., Thornton, E., y Vink, R. (2007) "Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: a review", *Progress in brain research*, 161, pp.303–316. doi: 10.1016/S0079-6123(06)61021-2
- van Veluw, S. J., Shih, A. Y., Smith, E. E., Chen, C., Schneider, J. A., Wardlaw, J. M., Greenberg, S. M., y Biessels, G. J. (2017) "Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts", *Lancet Neurology*, 16(9), pp.730–740. doi: 10.1016/s1474-4422(17)30196-5
- Villemagne V. L., Pike K.E., Chetelat G., Ellis K.A., Mulligan R. S., Bourgeat P., Ackermann U., Jones G., Szoek C. y Salvado O. (2011) "Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease", *Annals of neurology*, 69, pp.181–192.
- Vlad, S. C., Miller, D. R., Kowall, N. W., y Felson, D. T. (2008) "Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease", *Neurology*, 70, pp.1672–1677. doi: 10.1212/01.wnl.0000311269.57716.63
- von Bernhardi, R., Eugenin-Von Bernhardi, L., y Eugenin, J. (2015) "Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration", *Frontiers in aging neuroscience*, 7, p.124. doi: 10.3389/fnagi.2015.00124
- Weingarten, M. D., Lockwood, A. H., Hwo, S. Y. y Kirschner, M. W. (1975) "A protein factor essential for microtubule assembly", *Proceedings of the national academy of sciences of U.S.A.*, 72, pp.1858-1862.
- Williams, H. C., Farmer, B. C., Piron, M. A., Walsh, A. E., Bruntz, R. C., Gentry, M. S., Sun, R. C., y Johnson, L. A. (2020) "APOE alters glucose flux through central carbon pathways in astrocytes", *Neurobiology of disease*, 136, p.104742. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104742

- Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Boyle, P. A., y Bennett, D. A. (2011) “Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment”, *Archives of neurology*, 68, pp.351–356. doi: 10.1001/archneurol.2011.31
- Wotton, C. J., y Goldacre, M. J. (2017) “Associations between specific autoimmune diseases and subsequent dementia: retrospective record-linkage cohort study, UK”, *Journal of epidemiology and community health*, 71, pp.576–583. doi: 10.1136/jech-2016-207809
- Xie, F., Zhang, J. C., Fu, H., y Chen, J. (2013) “Age-related decline of myelin proteins is highly correlated with activation of astrocytes and microglia in the rat CNS”, *International journal of molecular medicine*, 32, pp.1021–1028. doi: 10.3892/ijmm.2013.1486
- Xu, J., y Ikezu, T. (2009) “The comorbidity of HIV-associated neurocognitive disorders and Alzheimer’s disease: a foreseeable medical challenge in post- HAART Era”, *Journal of neuroimmune pharmacology*, 4, pp.200–212. doi: 10.1007/s11481-008- 9136-0
- Yaffe, K., Haan, M., Byers, A., Tangen, C., y Kuller, L. (2000) “Estrogen use, APOE, and cognitive decline: evidence of gene-environment interaction”, *Neurology*, 54, pp.1949-1954.
- Yajima, R., Tokutake, T., Koyama, A., Kasuga, K., Tezuka, T., Nishizawa, M., y Ikeuchi, T. (2015) “ApoE-isoform-dependent cellular uptake of amyloid- β is mediated by lipoprotein receptor LR11/SorLA”, *Biochemical and biophysical research communications*, 456(1), pp.482–488. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.11.111
- Yamazaki, Y., Zhao, N., Caulfield, T. R., Liu, C.-C., y Bu, G. (2019) “Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies”, *Nature reviews neurology*, 15, pp.501–518. doi: 10.1038/s41582-019-0228-7
- Yao, J., Hamilton, R. T., Cadenas, E., y Brinton, R. D. (2010) “Decline in mitochondrial bioenergetics and shift to ketogenic profile in brain during reproductive senescence”, *Biochimica et biophysica acta*, 1800, pp.1121–1126. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.06.002
- Yassine, H. N., y Finch, C. E. (2020) “APOE alleles and diet in brain aging and Alzheimer’s disease”, *Frontiers in aging neuroscience*, 12, p.150. doi: 10.3389/fnagi.2020.00150
- Yin, F., Yao, J., Sancheti, H., Feng, T., Melcangi, R. C., Morgan, T. E., Finch, C. E., Pike, C. J., Mack, W. J., Cadenas, E., y Brinton, R. D. (2015) “The perimenopausal aging transition in the female rat brain: decline in bioenergetic systems and synaptic plasticity”, *Neurobiology of aging*, 36, pp.2282–2295. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.013
- Zhao, N., Liu, C.-C., Van Ingelgom, A. J., Martens, Y. A., Linares, C., Knight, J. A., Painter, M. M., Sullivan, P. M., y Bu, G. (2017) “Apolipoprotein E4 impairs neuronal insulin signaling by trapping insulin receptor in the endosomes”, *Neuron*, 96(1), pp.115–129. doi: 10.1016/j.neuron.2017.09.003
- Zhong N. y Weisgraber K.H. (2009) “Understanding the association of apolipoprotein E4 with Alzheimer disease: clues from its structure”, *Journal of biological chemistry*, 284, pp.6027–6031.