

Factores asociados al desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer: perspectivas epigenéticas. Revisión sistemática.

Alejandra Isabel Marín-Serna

Natalia Osorio-Quintero

Asesor:

Miguel Ángel Mendivil

Microbiólogo y Bioanalista, MSc., PhD

Trabajo de grado para obtener el título de:

Microbiología y bioanálisis.

Universidad de Antioquia.

Escuela de Microbiología y Bioanálisis

El Carmen de Viboral

2020

Resumen:

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia a nivel mundial, su desarrollo puede ser de origen plurietiológico, por lo cual la epigenética en esta enfermedad ha cobrado importancia debido a que muchos de los factores de riesgo pueden generar cambios en la estructura del DNA. **Objetivo:** Realizar una revisión sistemática de factores que puedan estar relacionados con cambios epigenéticos en la EA.

Metodología: Revisión sistemática de factores epigenéticos asociados al desarrollo de Alzheimer. Se aplicó el protocolo de búsqueda PRISMA con criterios de inclusión, exclusión, evaluación metodológica y reproducibilidad.

Resultados: Se identificaron 3559

artículos, de los cuales 33 fueron finalmente incluidos en la revisión.

Conclusión: Se ha identificado que diferentes factores epigenéticos pueden llegar a favorecer la neurotoxicidad, el daño oxidativo y apoptosis de células neuronales; además de pueden contribuir a la metilación del DNA, la formación de placas seniles y pérdida sináptica en la corteza cerebral presentes en la EA. El control de estos factores puede llegar a jugar un papel protector para el desarrollo de EA.

Palabras claves: Enfermedad de Alzheimer, contaminación, metabolismo, tabaquismo.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the worldwide leading cause of dementia. Its development can be due to

plurietiological origins, therefore the epigenetics in this disease has gained importance because many of the associated risk factors can generate changes in the structure of DNA.

Objective: To perform a systematic review of the factors that may be related to epigenetic changes in AD.

Methodology: this is a systematic review of epigenetic factors associated with AD development. In this study was applied the PRISMA search protocol with criteria for inclusion, exclusion, methodological evaluation and reproducibility.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia a nivel mundial ⁽¹⁾ que afecta principalmente a persona mayores de 50 años, siendo un aumento de la edad directamente

Results: it were identified 3559 articles and from these, 33 were finally included in the review.

Conclusion: It has been identified that different epigenetic factors may favor neurotoxicity, oxidative damage and apoptosis of neuronal cells; They can also contribute to DNA methylation, the formation of senile plaques and synaptic loss in the cerebral cortex present in AD.

keywords: Alzheimer Disease, pollution, metabolism, smoking.

proporcional a mayor porcentaje de casos que se presentan y se caracterizada por la disminución y progresivo deterioro conductual, cognitivo y del funcionamiento global del individuo ⁽²⁾. Según la OMS, de los casos reportados de

demencia a nivel mundial, entre un 60% y 70% pertenecen a EA, cerca de 47 millones personas la padecen y cada año se reportan aproximadamente 9,9 millones de casos nuevos ⁽³⁾. En Colombia, no se tienen estudios recientes sobre la prevalencia de la enfermedad. Un estudio de 2003 realizado por Pradilla et al indicaba que en ese año era cerca de 1,3% en individuos mayores de 50 años, una cifra que puede variar significativamente a la realidad que se enfrenta la población 17 años después ^(4,5).

La EA inicia con un deterioro cognitivo leve en el que el paciente presenta trastornos de memoria episódica y fallas del juicio, posteriormente pueden presentarse eventos variados defectos del lenguaje, apraxias, síndrome de Gerstmann; que lentamente van llevando a la postración ⁽⁶⁾. Clínicamente se observa una disminución de la

transparencia cortical, despoblación neuronal subcortical, fibrosis de las membranas aracnoides y piamadre que recubren el encéfalo y la médula espinal, espacios entre los surcos cerebrales, palidez y pérdida de peso del cerebro; pero las dos principales características que la definen son: las placas seniles (PS) y los ovillos neuro-fibrilares (ONF) ⁽¹⁾.

A nivel mundial mayoría de los casos de EA con esporádicos cuyo origen puede ser plurietiológico, por lo ya no se espera encontrar sólo mecanismos biológicos, sino la asociación de factores genéticos, ambientales, fisiológicos y patológicos ⁽⁷⁾ en donde hay una interacción entre estos factores y genes de susceptibilidad que aún no es completamente entendida. Como consecuencia de esto, la epigenética en esta enfermedad ha cobrado importancia debido a que muchos de los factores de riesgo pueden

generar cambios en la estructura del DNA en un tejido específico que a lo largo de la vida que pueden volver susceptible a una persona ^(8,9). Los cambios epigenéticos en la EA son provocados por la metilación del DNA y las modificaciones de la cromatina, como la fosforilación, la acetilación o la ubiquitilación de las histonas ⁽¹⁰⁾. Por lo anterior, nuestro estudio se basa recopilar la asociación a partir de estudios realizados en la literatura de factores que puedan estar relacionados con cambios epigenéticos en la EA, como la contaminación ambiental, estrés post traumático, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas, microbiota intestinal y el tabaquismo.

Metodología

Tipo de estudio: Revisión sistemática de la literatura.

Protocolo de búsqueda y selección de estudios: Para la búsqueda y selección de los artículos se siguieron las etapas de identificación, tamización, elección e inclusión descritas en la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)

Identificación: Se realizó una búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed, Scielo y Science Direct; garantizando la exhaustividad y la especificidad combinando el término “alzheimer” con microbiota intestinal, contaminación ambiental, enfermedad cardiovascular, enfermedad metabólica, estrés post-traumático, víctimas de guerra, drogadicción, drogas, cigarro y tabaquismo, restringidos a título/resumen. Cerrando la búsqueda en noviembre del 2019. Los artículos se exportaron al gestor de referencia Zotero, con el fin de eliminar duplicados.

Tamización: En esta etapa se leyeron los resúmenes de todas las publicaciones y se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: a) ser artículos originales; b) publicaciones en seres humanos; c) que estudiaran enfermedad de alzheimer (EA); y d) estar en idioma inglés o español.

Elección: Luego de la etapa anterior, a los artículos seleccionados se les realizó la lectura del texto completo y se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: a) artículos que no presentaran datos del numerador o denominador; b) que no estuvieran disponibles en texto completo; c) que evaluaran pruebas diagnósticas o tratamientos; y d) que no estudiaran factores epigenéticos asociados al desarrollo de la enfermedad de alzheimer.

Inclusión: con los artículos incluidos se construyó una base de datos en Microsoft

Excel en la que se extrajo la información: autor, año de publicación, país, número de pacientes con “Alzheimer” con microbiota intestinal, contaminación ambiental, enfermedad cardiovascular, enfermedad metabólica, estrés post-traumático, víctimas de guerra, drogadicción, drogas, cigarro y tabaquismo. Recolección de la información: La búsqueda y selección de las investigaciones fue realizada por los 3 investigadores para garantizar reproducibilidad.

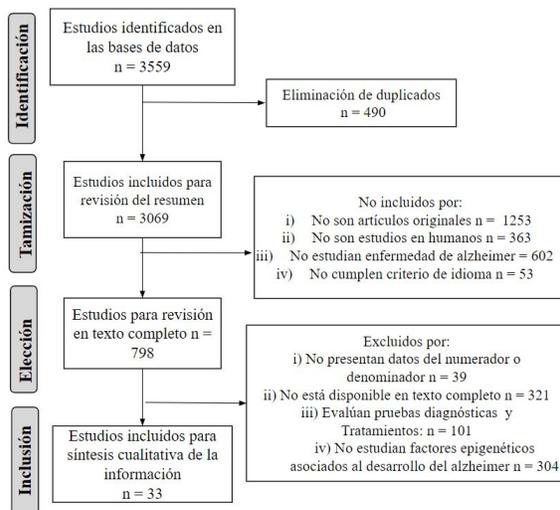
Análisis de la información: El análisis de los resultados se realizó de manera cualitativa mediante una lectura crítica evaluando cada factor epigenético y su asociación con la enfermedad de Alzheimer. Esta síntesis descriptiva que ayudó a identificar y comprender las ideas de cada autor y sus resultados expuestos en cada artículo.

teniendo un mayor número de investigaciones (42%).

Resultados

En la búsqueda se identificaron 3559 artículos de los cuales se eliminaron 490 duplicados, 2271 por no cumplir criterios de inclusión y 765 por cumplir con los criterios de exclusión. De esta manera, se incluyeron 33 artículos en la síntesis cualitativa (Figura 1).

Figura 1: Flujoograma de selección de artículos



Los artículos incluidos se realizaron en países como Suecia, Japón, China, Países Bajos, Francia y Australia y EE.UU.

Tabla 1: Distribución geográfica de los artículos

Tabla 1: Distribución geográfica de los artículos					
Factor	Autor	Año	Lugar	n	Edad
Tabaquismo	Wu	2019	Multicentrico	415	~ 74,7 ± 5,89 años
	Ott	1998	Países bajos	6870	~ 69,5 (9,1) años
	Durazzo	2012	EE. UU.	186	75,9 ± 4,8 años
	Letenneur	1994	Francia	3770	> 65 años
	Rusanen	2011	EE. UU.	21 123	~ 58 años
	Reitz	2007	Países bajos	6.868	> 55 años
	Debanne	2000	EE. UU.	238	> 50 años
Metabolismo	Murr	2014	Canadá	670	> 65 años
	Hsu	2017	China	1436	> 65 años
	Rasgon	2011	EE. UU.	50	50 - 65 años
	Wysocki	2012	EE. UU.	222	84 años
	Rantanen	2014	Filandia	3293	~ 40 años
	Watts	2012	EE. UU.	148	~ 75,2 años
	Littlejohns	2014	EE. UU.	1658	~ 73,6
	Gustafson	2003	Suecia	382	70-88 años
	Holm	2017	Suecia	5.347	~ 69 ± 6 años
	Luchsinger	2007	EE. UU.	918	> 65 años
	Scarmens	2006	EE. UU.	1984	~ 76,3 (6,6) años
	Tan	2003	EE. UU.	1026	54-85 años
	Matsuzaki	2010	Japón	135	>40
Morris	2014	EE. UU.	264	>74	
Cardiovascular	Bos	2019	EE. UU.	433	~ 68,3
	Lopez	2017	Rumania	273	65,8 ± 3,9
	Shah	2012	Japón	667	58,9 (4,4)
	Karlsson	2017	Suecia	13 231	> 80
	Eriksson	2010	Suecia	2.287	>50
	Kivipelto	2005	Suecia	1449	65 a 79 años
	Luchsinger	2005	EE. UU.	1138	~ 76,2
Contaminación	Wu	2015	china	259	≥ 60 años
TEPT	Mohamed	2018	Australia	164	~ 73,7 ± 6,2 años.
Todos los factores	McCartney	2018	Escocia	5100	~ 48,51
	Kim	2011	Corea	848,505	> 40
	Peskind	2014	Multicentrico	320	~ 57,2 [1,0]

Abreviaturas:
TEPT: estres posttraumático, EE.UU.: Estados Unidos, ~: Media, >: Mayor, ≥: Mayor o Igual.

En Sudamérica no se obtuvieron artículos de investigaciones respecto a estos factores epigenéticos evaluados que pueden influir en el desarrollo de la EA, lo cual, evidencia la poca información que se pudiera tener al respecto en Colombia. De los 33 artículos

incluidos, 7 (21%) eran estudios en población expuesta o no al tabaquismo que presentaron entre ellos un 71,4% de asociación al EA; 14 (44 %) artículos en los que se evaluaron diferente enfermedades metabólicas en las que alrededor de un 64% de estas investigaciones tuvieron asociación con EA; 7 (21%) estudios que evaluaron la asociación con enfermedades cardiovascular, en las que el 85% si presenta la asociación con EA; 3 (9%) evaluaban todos los factores en una población; 1 (3%) evaluó la exposición a contaminación ambiental y 1 (3%) evaluó entre participantes del estudio con el mismo evento desencadenante de estrés-postraumático, en ambos factores se presentó la asociación con el riesgo de EA. Todos los estudios fueron investigaciones de cohortes o longitudinales, que permitían concluir

durante un periodo de tiempo la asociación de los diferentes riesgos expuestos anteriormente y el desarrollo de la EA. **(Tabla 1).**

Respecto al consumo de cigarrillo, las publicaciones presentan diversos resultados. Algunos estudios reportan que no hay relación entre el consumo de cigarrillo y el desarrollo de EA ⁽¹¹⁾, pero admiten posibles sesgos por los métodos de evaluación del factor de riesgo en los participantes del estudio. Otros relacionan el consumo de cigarrillo con mayor riesgo de desarrollar EA ⁽¹²⁻¹⁴⁾. También se observó en estudios de neuroimagen que los fumadores presentaban una mayor tasa de atrofia en regiones cerebrales asociadas con el desarrollo de EA ⁽¹⁵⁾, hipometabolismo de la glucosa y deterioro de la memoria ⁽¹⁶⁾. En el caso de consumo de tabaco, se observó un riesgo

significativamente menor de desarrollar EA ⁽¹⁷⁾.

En cuanto a la contaminación ambiental, en la publicación se encontró una relación entre la exposición al material particulado de 10 µm (PM10) y al ozono y un riesgo significativamente mayor de desarrollo de EA, resaltan los autores que como posible consecuencia de una respuesta inflamatoria desencadenada por la exposición a estas moléculas ⁽¹⁸⁾.

Un estudio realizado en hombres veteranos de la guerra de Vietnam, en aquellos con trastorno de estrés post-traumático se encontró un aumento del péptido β-amiloide en corteza frontal, temporal, parietal, anterior y posterior del cerebro que se relacionaba con una mayor probabilidad de desarrollo de EA ⁽¹⁹⁾.

En el caso de los factores de riesgo vascular en general, las publicaciones

indican que cuando los factores evaluados se relacionaban entre sí mayor era el riesgo de los pacientes de desarrollar EA ⁽²⁰⁻²²⁾. En una de las publicaciones, se sugiere que estos factores mejoran la neurodegeneración y aumentan el deterioro cognitivo sólo en individuos que ya tienen péptido β-amiloide y proteína Tau anormales y no en aquellos con solo proteína Tau anormal ⁽²³⁾. Además, estos factores se relacionaron con una aceleración de la metilación del DNA ⁽²⁴⁾.

Todas las publicaciones revisadas en temas de diabetes, resistencia a la insulina y síndrome metabólico, en diferentes poblaciones, asociaron las alteraciones del metabolismo de la glucosa, hiperglicemia e hiperinsulinemia con mayor riesgo de desarrollo de placas amiloides, disminución de volúmenes del hipocampo y mayor probabilidad de desarrollar EA ⁽²⁵⁻²⁹⁾. En cuanto al

sobrepeso, una publicación asociaba un IMC ≥ 25.0 en mujeres caucásicas de la tercera edad con un mayor riesgo de desarrollo de EA en los próximos de 10 a 18 años ⁽³⁰⁾.

La mayoría de las publicaciones sobre hiperlipidemia relacionan los niveles altos de colesterol total, triglicéridos y colesterol LDL con el desarrollo de EA en la edad avanzada ⁽³¹⁻³³⁾ Un estudio de cohortes relacionaba los niveles de colesterol total aumentados con el desarrollo de demencia vascular pero no con EA (34,35). En el caso de OxLDL, se encontró que puede ser predictor de desarrollo de EA en hombres con antecedentes de enfermedad cardiovascular ⁽³⁶⁾. Adicionalmente, otra publicación indicaba que la hiperlipidemia y la hipertensión arterial se relaciona con niveles plasmáticos más altos de AB-40 y AB-42, así como una

mayor probabilidad de angiopatía amiloide cerebral en los pacientes estudiados ⁽³⁷⁾. Respecto a la hipertensión arterial, en una de las publicaciones se encontró que se asociaba con mayor tasa de deterioro cognitivo en las primeras etapas de la EA ⁽³⁷⁾.

Otras publicaciones que evaluaban el impacto de la dieta, relacionaban reducción gradual del riesgo de desarrollo de EA con una mayor adherencia a la dieta mediterránea en los pacientes estudiados ⁽³⁸⁾ y un riesgo mayor en personas con deficiencia de 25 (OH) D (Vitamina D) ⁽³⁹⁾. **(ANEXO 1)**

Discusión.

En este estudio se puede evidenciar que en población Sudamericana hay un déficit en la investigación en factores epigenéticos asociados al desarrollo de enfermedad de Alzheimer. ya que, aunque

en América se obtuvieron 14 artículos, todos fueron realizado en EE.UU. por lo que este estudio revela la necesidad de realizar nuevos estudios con población sudamericana donde los factores tanto de hábitos en el estilo de vida y las condiciones de salud que se pueden desarrollar son diferentes, por lo que podría verse aumentada o disminuida su asociación con EA.

De igual manera se logró observar que factores adquiridos en el estilo de vida o condiciones en la salud de los pacientes contribuyen al desarrollo de enfermedad de Alzheimer. En los pacientes fumadores se ha encontrado que estos tienen una mayor riesgo de desarrollar EA, la cual se ve aumentada con el número de paquetes de cigarrillos consumidos ⁽¹²⁾ ya que el humo que se genera durante el consumo del cigarrillo contiene radicales libres que genera mayor daño oxidativo mediante la

producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) causando una degradación de las células neuronales a través de la formación de peróxidos orgánicos que pueden disminuir o bloquear la síntesis de proteínas, modificaciones oxidativas de las bases, deleciones, fragmentaciones, modificación de las interacciones DNA-proteínas, reordenamientos cromosómicos y desmetilación de citosinas del DNA ^(13,40). En otros estudios el tabaquismo se asoció con deterioro de la memoria, atrofia del hipocampo e hipometabolismo cerebral de glucosa, pero no con el desarrollo con EA pese a que el hipometabolismo produce alcalosis intracelular, un deterioro en la obtención energética de las células, disminuye los ácidos grasos presentes en las membranas celulares, dañando la célula y los procesos sináptico ^(15,16,41), por lo cual es

necesario que estudios posteriores ayuden a esclarecer esta hipótesis.

Estudios han relacionado la exposición subcrónica a material particulado en el aire con un aumento en el estrés y daño oxidativo endógeno sufrido en el DNA de las personas expuestas, causando daño neuropatológico en personas que no son portadoras del gen APOE ^(42,43). El impacto que este daño pueda tener también se ve relacionado con los polimorfismos genéticos en los genes involucrados en el metabolismo, desintoxicación y reparación del DNA; que en condiciones normales mantienen un equilibrio en el ambiente neuronal pero que al verse afectados favorece el daño oxidativo a un nivel tóxico para la neurona al disminuirse o perderse las defensas antioxidantes que estas producen ⁽⁴⁴⁾.

El estrés postraumático en veteranos de guerra se ha relacionado un aumento citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y mediadores como triptasa, histamina, IL-1 β , TNF- α , IL-6, CCL2, IL-8, ROS, CRH y MMP; que contribuyen a procesos de neurodegeneración a través de neurotoxicidad causada por procesos inflamatorios activados principalmente en las microglías que provocan desmielinización, daño y muerte axonal y neuronal ^(19,45,46). Así mismo, los factores de riesgo cardiovascular, las diabetes, la hiperlipidemia, la hipertensión y la edad promueven una disminución generalizada de la metilación del DNA, junto con un aumento de la hipermetilación localizada en promotores específicos ⁽⁴⁷⁾. Estudios realizados en ratones, encontraron una desregulación específica de la acetilación de la histona H4-lisina 12 (H4K12), además de una inhibición del programa

de expresión del gen del hipocampo asociado con la consolidación de la memoria ^(8,48). En el caso de la diabetes tipo 2, se ha asociado negativamente una metilación del DNA en pares de bases antes del promotor de la insulina, además de hiperacetilación de la histona 4 (H4) y dimetilación de la histona 3 (H3) en las células B del páncreas ^(49,50). Estos cambios pueden llevar a resistencia a la insulina, la cual se relaciona con afectaciones en el metabolismo del péptido β -amiloide a través de la inhibición del glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3), favoreciendo la formación de placas seniles ⁽²⁵⁾.

Por otra parte el impacto de la dieta mediterránea en el metabolismo puede jugar un papel protector ⁽⁵¹⁾, ya que disminuye el riesgo de deterioro cognitivo y EA, pues la adherencia a esta disminuye los marcadores inflamatorios a

nivel plasmático como la proteína C reactiva (PCR), la cual aumenta en presencia de placas seniles y la IL-6. Además, los ácidos grasos omega 3 consumidos en esta dieta, se incorpora de ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico causando efectos antiinflamatorios a través de la producción de neuroprotectina D₁. Por otro lado, las vitaminas poseen un efecto antioxidante reduciendo los niveles de homocisteína y disminuye la lipoperoxidación y la apoptosis ⁽³⁸⁾. Por lo cual estudios han reportado que un déficit en la Vitamina D se ha asociado con la demencia ya que la enzima regula la expresión génica neurotrófica y estimula los macrófagos placas amiloides presentes en EA ⁽³⁹⁾.

Diferentes estudios han reportado un aumento de péptido β -amiloide en la corteza cerebral ^(11,19), este péptido se

encuentra en bajas cantidades en el LCR y en la sangre, pero a medida del envejecimiento y de la exposición a diferentes factores va aumentando su volumen ⁽⁵²⁾. Este aumento se asocia con pacientes de EA, ya que este es el principal componente de las placas seniles en esta enfermedad, lo que contribuye a la pérdida sináptica en la corteza cerebral. Pues Tiene la capacidad de interactuar con la membrana neuronal creando un canal, poro o interactuando con los receptores ácido NMDA (N-metil-D-aspartico) que permiten el ingreso del calcio y estimulando el daño celular neuronal ⁽⁵³⁾. En la caso de β -amiloide se encontró que el riesgo de desarrollar EA aumentaba significativamente con niveles más bajos de β -amiloide en plasma ⁽³⁷⁾, ya que la expresión de este tipo de proteínas favorece su sobre-regulación en el

sistema nervioso central ⁽⁵⁴⁾. En pacientes con EA esporádico se debe evaluar la hipótesis de si está sobre regulación podría estar relacionada con algún proceso de hipermetilación o desmetilación.

Conclusión.

Se ha identificado que diferentes factores de riesgo como la contaminación ambiental, enfermedad cardiovascular, enfermedad metabólica, estrés post-traumático y tabaquismo; pueden llegar a favorecer la neurotoxicidad, el daño oxidativo y apoptosis de células neuronales; además de que contribuyen a la metilación del DNA, la formación de placas seniles y pérdida sináptica en la corteza cerebral presentes en la EA. Y aunque esta enfermedad aún no tiene ningún tratamiento disponible, se puede

inferir que el control de estos factores en la vida cotidiana, pueden llegar a jugar un papel protector para el desarrollo de EA. Por otro lado, no se encontraron artículos que relacionen la microbiota y el desarrollo de EA, por lo que sería un tema con un amplio campo para ser estudiado por profesionales de la salud debido al impacto en el desarrollo o en la prevención de enfermedades con las cuales no se relacionaban que en los últimos años se ha ido descubriendo.

Limitaciones

Entre las principales limitaciones de este estudio se destaca la no inclusión de artículos Publicados en idioma diferente al inglés español. Además de la gran cantidad a la que no se lograron acceder ya que no se encontraban disponibles en texto completo. Además el no incluir mutaciones o metilaciones en el DNA en la búsqueda inicial pudo significar que

algunos datos que son de importancia y que podrían cambiar los resultados obtenidos en este análisis no se incluyeron o tuvieron en cuenta.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Miguel Angel Mendivil Pérez

Grupo de Neurociencias de Antioquia.

Línea de enfermedades neurodegenerativas, neuroquímica y biología molecular. Universidad de Antioquia.

Correo: miguel.mendivil@udea.edu.co

Bibliografía

1. Delacourte A. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. EMC - Tratado Med. 1 de enero de 2002;6(4):1-11.

2. Lanfranco G R, Manríquez-Navarro P, Avello G L, Canales-Johnson A. Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. *Rev Médica Chile*. septiembre de 2012;140(9):1191-200.
3. Demencia [Internet]. [citado 24 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
4. Pradilla A G, Vesga A BE, León-Sarmiento FE, GENECO. [National neuroepidemiological study in Colombia (EPINEURO)]. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health*. agosto de 2003;14(2):104-11.
5. Forero DA, Benítez B, Arboleda G, Yunis JJ, Pardo R, Arboleda H. Analysis of functional polymorphisms in three synaptic plasticity-related genes (BDNF, COMT AND UCHL1) in Alzheimer's disease in Colombia. *Neurosci Res*. 1 de julio de 2006;55(3):334-41.
6. Donoso S A, Behrens P MI. Variabilidad y variantes de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Médica Chile*. abril de 2005;133(4):477-82.
7. von Bernhardt M. R. Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr*. junio de 2005;43(2):123-32.
8. Marques SCF, Oliveira CR, Pereira CMF, Outeiro TF. Epigenetics in neurodegeneration: A new layer of complexity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol*

- Psychiatry. 30 de marzo de 2011;35(2):348-55.
9. Fraga MF, Esteller M. Epigenetics and aging: the targets and the marks. Trends Genet TIG. agosto de 2007;23(8):413-8.
10. Dolinoy DC, Jirtle RL. Environmental epigenomics in human health and disease. Environ Mol Mutagen. enero de 2008;49(1):4-8.
11. Debanne SM, Rowland DY, Riedel TM, Cleves MA. Association of Alzheimer's disease and smoking: the case for sibling controls. J Am Geriatr Soc. julio de 2000;48(7):800-6.
12. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. Arch Intern Med. 28 de febrero de 2011;171(4):333-9.
13. Reitz C, den Heijer T, van Duijn C, Hofman A, Breteler MMB. Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study. Neurology. 4 de septiembre de 2007;69(10):998-1005.
14. Ott A, Slooter AJ, Hofman A, van Harskamp F, Witteman JC, Van Broeckhoven C, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. Lancet Lond Engl. 20 de junio de 1998;351(9119):1840-3.
15. Durazzo TC, Insel PS, Weiner MW, Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative. Greater regional brain atrophy rate in healthy elderly subjects with a history of cigarette

- smoking. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* noviembre de 2012;8(6):513-9.
16. Wu P, Li W, Cai X, Yan H, Chen M. Associations of cigarette smoking with memory decline and neurodegeneration among cognitively normal older individuals. *Neurosci Lett.* 1 de enero de 2020;714:134563.
17. Letenneur L, Dartigues J-F, Commenges D, Barberger-Gateau P, Tessier J-F, Orgogozo J-M. Tobacco consumption and cognitive impairment in elderly people a population-based study. *Ann Epidemiol.* 1 de noviembre de 1994;4(6):449-54.
18. Wu Y-C, Lin Y-C, Yu H-L, Chen J-H, Chen T-F, Sun Y, et al. Association between air pollutants and dementia risk in the elderly. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 14 de mayo de 2015;1(2):220-8.
19. Mohamed AZ, Cumming P, Srour H, Gunasena T, Uchida A, Haller CN, et al. Amyloid pathology fingerprint differentiates post-traumatic stress disorder and traumatic brain injury. *NeuroImage Clin.* 5 de junio de 2018;19:716-26.
20. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology.* 23 de agosto de 2005;65(4):545-51.
21. Eriksson UK, Bennet AM, Gatz M, Dickman PW, Pedersen NL. Nonstroke cardiovascular disease and risk of Alzheimer disease and dementia. *Alzheimer Dis Assoc*

- Disord. septiembre de 2010;24(3):213-9.
22. Lopez Roa LM, Conde G, Miranda B, Garcia Y, Agredo Zuñiga RA, Maza VP. CARDIOVASCULAR RISK AND MILD COGNITIVE IMPAIRMENT PROGRESSING TO ALZHEIMER'S DISEASE. *Alzheimers Dement.* 1 de julio de 2017;13(7, Supplement):P707-8.
23. Bos I, Vos SJB, Schindler SE, Hassenstab J, Xiong C, Grant E, et al. Vascular risk factors are associated with longitudinal changes in cerebrospinal fluid tau markers and cognition in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* septiembre de 2019;15(9):1149-59.
24. McCartney DL, Stevenson AJ, Walker RM, Gibson J, Morris SW, Campbell A, et al. Investigating the relationship between DNA methylation age acceleration and risk factors for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement Amst Neth.* 2018;10:429-37.
25. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology.* 31 de agosto de 2010;75(9):764-70.
26. Morris JK, Vidoni ED, Honea RA, Burns JM. Impaired glycemia increases disease progression in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 1 de marzo de 2014;35(3):585-9.
27. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Mayeux R. P3-129: Relation of diabetes to mild cognitive

- impairment. *Alzheimers Dement.* 1 de julio de 2006;2(3, Supplement):S411-2.
28. Rasgon NL, Kenna HA, Wroolie TE, Kelley R, Silverman D, Brooks J, et al. Insulin resistance and hippocampal volume in women at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1 de noviembre de 2011;32(11):1942-8.
29. Kimm H, Lee PH, Shin YJ, Park KS, Jo J, Lee Y, et al. Mid-life and late-life vascular risk factors and dementia in Korean men and women. *Arch Gerontol Geriatr.* 1 de mayo de 2011;52(3):e117-22.
30. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med.* 14 de julio de 2003;163(13):1524-8.
31. Karlsson IK, Ploner A, Song C, Gatz M, Pedersen NL, Hägg S. Genetic susceptibility to cardiovascular disease and risk of dementia. *Transl Psychiatry.* 30 de 2017;7(5):e1142.
32. Rantanen KK, Strandberg AY, Pitkälä K, Tilvis R, Salomaa V, Strandberg TE. Cholesterol in midlife increases the risk of Alzheimer's disease during an up to 43-year follow-up. *Eur Geriatr Med.* 1 de diciembre de 2014;5(6):390-3.
33. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, et al. Obesity and Vascular Risk Factors at Midlife and the Risk of Dementia and Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 1 de octubre de 2005;62(10):1556-60.
34. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, Wilson PWF, Kiel DP, Tocco M, et al.

- Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 12 de mayo de 2003;163(9):1053-7.
35. Holm H, Nägga K, Nilsson ED, Ricci F, Cinosi E, Melander O, et al. N-Terminal Prosomatostatin and Risk of Vascular Dementia. *Cerebrovasc Dis.* 2017;44(5-6):259-65.
36. Murr J, Carmichael P-H, Julien P, Laurin D. Plasma oxidized low-density lipoprotein levels and risk of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* agosto de 2014;35(8):1833-8.
37. Shah NS, Vidal J-S, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, Tilley C, et al. Midlife blood pressure, plasma β -amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. abril de 2012;59(4):780-6.
38. Miranda A, Gómez-Gaete C, Mennickent S. Dieta mediterránea y sus efectos benéficos en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Médica Chile.* abril de 2017;145(4):501-7.
39. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology.* 2 de septiembre de 2014;83(10):920-8.
40. Gutiérrez V, R J. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cuba Med Mil.* junio de 2002;31(2):126-33.
41. Trejo Gabriel y Galán JM, Trejo Gabriel y Galán JM. Influencia de las modificaciones de la glucemia y de la

- hipotermia en el volumen de infarto cerebral en la rata [Internet] [info:eu-repo/semantics/doctoralThesis]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones; 2002 [citado 26 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/2871/>
42. Singh R, Kaur B, Kalina I, Popov TA, Georgieva T, Garte S, et al. Effects of environmental air pollution on endogenous oxidative DNA damage in humans. *Mutat Res*. 1 de julio de 2007;620(1-2):71-82.
43. Veronesi B, Makwana O, Pooler M, Chen LC. Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles. VII. Degeneration of dopaminergic neurons in Apo E^{-/-} mice. *Inhal Toxicol*. abril de 2005;17(4-5):235-41.
44. Migliore L, Coppedè F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 31 de marzo de 2009;674(1):73-84.
45. Lisak RP, Nedelkoska L, Studzinski D, Bealmear B, Xu W, Benjamins JA. Cytokines regulate neuronal gene expression: Differential effects of Th1, Th2 and monocyte/macrophage cytokines. *J Neuroimmunol*. 15 de septiembre de 2011;238(1):19-33.
46. Kempuraj D, Selvakumar GP, Thangavel R, Ahmed ME, Zaheer S, Raikwar SP, et al. Mast Cell Activation in Brain Injury, Stress, and Post-traumatic Stress Disorder and Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Front Neurosci*. 2017;11:703.

47. van Vliet J, Oates NA, Whitelaw E. Epigenetic mechanisms in the context of complex diseases. *Cell Mol Life Sci* CMLS. junio de 2007;64(12):1531-8.
48. Peleg S, Sananbenesi F, Zovoilis A, Burkhardt S, Bahari-Javan S, Agis-Balboa RC, et al. Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science*. 7 de mayo de 2010;328(5979):753-6.
49. Mutskov V, Felsenfeld G. The human insulin gene is part of a large open chromatin domain specific for human islets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 13 de octubre de 2009;106(41):17419-24.
50. Mutskov V, Raaka BM, Felsenfeld G, Gershengorn MC. The human insulin gene displays transcriptionally active epigenetic marks in islet-derived mesenchymal precursor cells in the absence of insulin expression. *Stem Cells* Dayt Ohio. diciembre de 2007;25(12):3223-33.
51. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol*. diciembre de 2006;63(12):1709-17.
52. Manzano-León N, Mas-Oliva J. Estrés oxidativo, péptido β -amiloide y enfermedad de Alzheimer. *Gac Médica México*. junio de 2006;142(3):229-38.
53. Carvajal Carvajal C, Carvajal Carvajal C. Biología molecular de la enfermedad de Alzheimer. *Med Leg Costa Rica*. diciembre de 2016;33(2):104-22.

54. Tissue expression of APP - Summary

- The Human Protein Atlas [Internet].

[citado 26 de febrero de 2020].

Disponible en:

<https://www.proteinatlas.org/ENSG0>

0000142192-APP/tissue.