



Resumen

Espinosa Calvo Brayan Armando

Cuarto parcial

Biología Molecular

Dra. Iris Mayela Toledo

Medicina humana

Cuarto semestre, grupo "C"

Comitán de Domínguez, Chiapas a 30 de junio del 2025

Alzheimer.

Wendy

17106125

El Alzheimer afecta a millones de personas, donde esta enfermedad representa entre el 60-70% de los casos de demencia.

A pesar de décadas de investigación se conoce la hipótesis amiloide (basada en la acumulación del péptido β -amiloide) cual ha perdido fuerza por el cuestionamiento por imágenes manipuladas. Esta enfermedad es compleja y se conoce como multifactorial, debido a que no siempre se debe a la acumulación de β amiloide.

Existen 2 enfoques principales respecto a la terapia génica, donde *in vivo* se trata directamente en el cerebro, usando vectores virales o génicos, y en *Ex vivo* se modifican células en el laboratorio y se reimplantan. Algunos ensayos han dado como resultados prometedores en la reducción de placas amiloides con el uso de PGE1- α vía un lentivirus y con otros modelos como la activación de la enzima p38, lo cual ha logrado revertir déficits de memoria. Otro modelo es el de la transferencia del gen E2F4DN vía AAV que ha restaurado la homeostasis neuronal, reduciendo así con la acumulación de β amiloide y tau.

Este tipo de terapias actúan en múltiples frentes, como lo es ante la modulación del estrés oxidativo, proliferación neuronal, inflamación, metabolismo de la glucosa y conexiones sinápticas.

Los resultados suelen ser alentadores, debido a que la experimentación únicamente se realiza en animales, además de que se enfrentan a retos técnicos y éticos que se demuestran en la importancia de la seguridad del uso de los vectores virales y la regulación genética del cerebro humano, donde se reconoce que los costos y accesibilidad son muy difíciles de alcanzar.

Esta enfermedad neurodegenerativa progresiva que es caracterizada por el deterioro cognitivo, pérdida de memoria y cambios conductuales, donde a nivel molecular se considera una proteínopatía con alteraciones en múltiples vías celulares, lo cual incluye una acumulación de proteínas mal plegadas, estrés oxidativo, neuroinflamación y disfunción sináptica.

La proteína precursora amiloide APP es una membr. transmembranal donde puede seguir la vía no amiloidogénica que no produce A β , y la vía amiloidogénica que libera péptido A β , donde la proteína A β 42 es una variante más hidrofóbica, más tóxica y agregante.

La proteína tau estabiliza microtubulos en neuronas, que llega a estar hipofosforilada, donde se disocia de los microtubulos y forma ovillos neurofibrilares intracelulares, que interrumpen el transporte axonal y contribuyen a muerte celular.

En el estrés oxidativo y mitocondrial el A β induce la producción de especies reactivas de oxígeno, alterando la homeostasis energética neuronal.

Ante la neuroinflamación las células de la microglía reconocen A β y tau como señales de daño, activando la cascada inflamatoria crónica (IL-1 β , TNF- α , IL-6) dañando a las neuronas.

La autofagia y proteostasis se caracterizan en una disfunción en la autofagia y el sistema ubiquitina-proteosoma, impidiendo la eliminación eficiente de proteínas mal plegadas (A β y tau).

Los genes APP, PSEN1 y 2 aumentan la producción de A β 42.

El gen APOE ϵ 4 es el principal factor de riesgo esporádico.

Los cambios en la metilación del ADN, acetilación de histonas y expresión de micro ARNs alteran la expresión de genes clave relacionados, muerte celular y metabolismo sináptica.

1. Longitud del pectus → si no se destruye se absorbe → Patológico

2. Si causa la proteólisis resistente



3. Síndromes y exposición a metales

Puede predisponer a un EVC

TAC → calcificaciones en encefalo

↳ Duro → anula la conducción

Gold standard → Resonancia magnética