Doctor Mateo López Victoria
Director de carrera del Programa de Biología
Pontificia Universidad Javeriana Cali

Por la presente, informo que el estudiante de Biología, Cristian Alfredo Ortega Rojas, con código 8944199, ha trabajado bajo mi dirección en el Trabajo de Grado titulado Genes y variantes genéticas asociadas a enfermedad de Alzheimer en estudios caso-control en diferentes cohortes étnicas: Revisión sistemática", el cual se encuentra listo para ser sustentado.

Atentamente

Cristian Arbey Velarde Hoyos
Director

Genes y variantes genéticas asociadas a enfermedad de Alzheimer en estudios caso-control en diferentes cohortes étnicas: Revisión sistemática

Cristian Alfredo Ortega Rojas

Pontificia Universidad Javeriana de Cali
Facultad de Ingeniería y Ciencias
Departamento de Ciencias Naturales y Matemáticas
Trabajo de Grado
Santiago de Cali
2024

GENES Y VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN ESTUDIOS CASO-CONTROL EN DIFERENTES COHORTES ÉTNICAS: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de: Biólogo

Cristian Alfredo Ortega Rojas

Director: Cristian Arbey Velarde Hoyos

Pontificia Universidad Javeriana de Cali

Facultad de Ingeniería y Ciencias

Departamento de Ciencias Naturales y Matemáticas

Trabajo de Grado

Santiago de Cali

2024

En la pobreza, uno conserva la nobleza de sus sentimientos innatos; en la indigencia, nadie puede conservar nada noble.

Agradecimientos

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi director de tesis, Cristian Arbey Velarde, por su invaluable apoyo durante todo este proceso. A pesar de mis caídas en salud, siempre estuvo dispuesto a brindarme su tiempo, conocimientos y paciencia, impulsándome a seguir adelante. Su dedicación y confianza en mí han sido fundamentales para la culminación de este trabajo. Agradezco también a mis directores de carrera, Mateo López Victoria y Mauricio Alberto Quimbaya, quienes, con su pasión por la enseñanza, me guiaron a lo largo de mi trayectoria universitaria. Su tiempo y dedicación han dejado una marca imborrable en mi formación académica y personal. A los profesores Luz Elena Triana, Néstor Correa, Nicola Flanagan, Juan Pineda, Drochss Petry, y Óscar Ramírez, quienes me brindaron no solo sus conocimientos y enseñanzas, sino también su apoyo en los momentos clave de mi formación. Gracias por ser faros de sabiduría e inspiración. A mis amigos de la universidad, Luis Rivas, Sergio Peña, Diana Riascos, María de los Ángeles Abril, Daniel Duclercq, y Juan José Marmolejo, les debo mucho más que palabras. Ustedes fueron mi refugio, mis cómplices, y mis compañeros de risas y retos. Su amistad ha sido uno de los regalos más valiosos que me llevo de esta etapa. Gracias por estar ahí en cada momento, por compartir sueños y desvelos, y por hacer de esta experiencia algo inolvidable. En especial, quiero recordar a mis queridas amigas Sara Urbano y Camila Calambás, quienes, aunque ya no están en este plano terrenal, continúan presentes en mi corazón. Las recuerdo con frecuencia y agradezco cada instante que compartieron conmigo. Su memoria es un faro de luz que me guía y me impulsa a seguir adelante con gratitud y amor. A Sebastián Giraldo, una persona sumamente importante en mi vida, quiero expresarle mi más sincero agradecimiento. Su apoyo incondicional, su entrega de alma y tiempo, y su fe inquebrantable en mí, me han forjado como una persona más fuerte y agradecida. Gracias por ser mi compañero en este camino y por creer en mí cuando más lo necesitaba. A mis padres, tíos y abuelos, les agradezco profundamente por estar siempre a mi lado, por su amor incondicional y por permitirme soñar y alcanzar mis metas. Su apoyo constante, sus consejos sabios y su fe en mí han sido la base sobre la cual he construido cada uno de mis logros. Me han enseñado el valor de la perseverancia y el amor, y por ello, les estaré eternamente agradecido. También quiero agradecer a Adrián, quien ha sido un pilar fundamental en mi vida. Su confianza en mí, su apoyo incondicional y sus esfuerzos constantes han sido esenciales en este camino. Gracias, Adrián, por estar a mi lado, por ser mi fuerza cuando más lo necesitaba y por creer en mí con todo tu corazón.

Finalmente, quiero expresar mi amor por la vida y la pasión que me impulsa a seguir adelante. Esta nueva etapa que se abre ante mí está llena de emociones y desafíos, y la afronto con gratitud y entusiasmo. Cada experiencia vivida, cada lección aprendida, me ha llevado a este momento, y miro hacia el futuro con esperanza, con la certeza de que, con amor y pasión, todo es posible. Gracias a todos los que han sido parte de este viaje. Este logro es tanto mío como de ustedes.

DECLARACIÓN

Reglamento de la Pontificia Universidad Javeriana

Artículo 23 de la resolución número 13 de Julio 6 de 1946

La universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por los alumnos en sus trabajos de tesis, solo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque la tesis no contenga ataques o polémicas puramente personales, antes bien, se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia".

Declaro que el presente trabajo de grado es completamente de mi autoría, toda la información usada está debidamente referenciada, por lo que no contiene ningún tipo de plagio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En la elaboración de este trabajo de grado, se han tenido en cuenta diversos principios éticos que garantizan la integridad y el rigor académico del trabajo realizado. A continuación, se detallan los aspectos éticos considerados:

Se ha procurado dar el debido crédito a todas las fuentes utilizadas a lo largo de este trabajo. Las citas y referencias bibliográficas han sido realizadas conforme a las normas establecidas, respetando los derechos de autor y evitando cualquier forma de plagio.

Este trabajo de grado ha sido escrito de manera imparcial, evitando sesgos y garantizando que todas las perspectivas relevantes sobre el tema se consideren y presenten de manera justa.

En caso de mencionar o analizar investigaciones previas que involucren datos personales, se respetará la confidencialidad de dichos datos, protegiendo así la identidad de los participantes de investigaciones anteriores.

Este trabajo ha sido escrito con el objetivo de hacer una contribución significativa a un campo de estudio elegido, buscando avanzar en el desarrollo académico y científico, y respetando siempre los principios éticos que guían la investigación y la producción de conocimiento.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa común en la población de edad avanzada. Aproximadamente el 70% del riesgo a presentar enfermedad de Alzheimer es atribuida a factores genéticos, principalmente aquellos que involucran variantes genéticas en los genes que codifican la proteína precursora amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) y presenilina 2 (PSEN2). Varios estudios han evidenciado la asociación de un gran número de genes asociados con la enfermedad de Alzheimer.

El objetivo de esta revisión sistemática es investigar los genes y variantes genéticas asociadas con el inicio y desarrollo de la enfermedad de Alzheimer en estudios caso-control. Se realizaron búsquedas sistemáticas de los artículos en 3 bases de datos bibliográficas (Google Scholar, PubMed y Literatura gris). Se incluirán aquellos estudios que se hayan realizado entre el año 2017 al 2023. Se utilizarán como términos de búsqueda palabras claves específicas tales como enfermedad de Alzheimer, variantes genéticas y estudios caso control. La evaluación de los criterios de calidad de los artículos seleccionados se llevará a cabo mediante PRISMA y STROBE. Los resultados obtenidos a partir de esta revisión sistemática permitieron conocer mejor el componente genético de la enfermedad del Alzheimer lo cual brinda la oportunidad de entender mejor los procesos fisiopatológicos asociados a dicha enfermedad, además, entender los marcadores genéticos de diagnóstico/pronóstico más frecuentemente utilizados y conocer cuáles de estos biomarcadores son potenciales objetivos terapéuticos identificados.

Palabras clave: Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa, demencia, pérdida de memoria, neuropatología, estudios de casos y controles, variantes genéticas, gen, biomarcadores.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a common neurodegenerative condition in the elderly population. Approximately 70% of the risk of developing Alzheimer's disease is attributed to genetic factors, primarily those involving genetic variants in the genes encoding amyloid precursor protein (APP), presenilin 1 (PSEN1), and presenilin 2 (PSEN2). Several studies have demonstrated the association of a large number of genes with Alzheimer's disease.

The objective of this systematic review is to investigate the genes and genetic variants associated with the onset and development of Alzheimer's disease in case-control studies. Systematic searches will be conducted in three bibliographic databases (Google Scholar, PubMed, and gray literature). Studies conducted between 2017 and 2023 will be included. Specific keywords such as Alzheimer's disease, genetic variants, and case-control studies will be used as search terms. The quality assessment of the selected articles will be carried out using PRISMA and STROBE criteria. The results obtained from this systematic review will provide a better understanding of the genetic component of Alzheimer's disease, offering an opportunity to better understand the pathophysiological processes associated with the disease, identify the most frequently used diagnostic/prognostic genetic markers, and recognize which of these biomarkers are potential therapeutic targets.

Keywords: Alzheimer's, neurodegenerative disease, dementia, memory loss, neuropathology, case-control studies, genetic variants, gene, biomarkers.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE ANEXOS

LISTA DE ABREVIATURAS

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

- **Alzheimer y Fisiopatología del Alzheimer**
- **Genes asociados al Alzheimer**
- **Via KEGG EA**
- **Antecedentes**

OBJETIVO GENERAL

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

METODOLOGÍA

- **Estrategia de búsqueda y obtención de datos**
- **Criterio de exclusión**
- **Extracción de datos**

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Genes candidatos y variantes genéticas que infieren a la predisposición a la conducta violenta en diferentes cohortes étnicas.

Anexo 2. Deltas de las variantes genéticas en diferentes poblaciones parentales.

Anexo 3. Anotación de variantes genéticas probablemente patogénicas.

LISTA DE ABREVIATURAS

EA: enfermedad de Alzheimer

EOAD: early-onset Alzheimer disease

LOAD: late-onset Alzheimer disease

AAO: age at onset of symptoms, por sus siglas en inglés

LCR: líquido cefalorraquídeo

GWAS: estudios de asociación del genoma completo

ONFs: ovillos neurofibrilares

LC: locus coeruleus

APP: proteína precursora del amiloide

PSEN1: presenilina-1

PSEN2: presenilina-2

APOE: apolipoproteína E

SNC: sistema nervioso central

GSEC: y-secretasa

CA1: subcampo del hipocampo 1

SNP: single nucleotide polymorphism

APOC1: Apolipoproteína C1

OR: Odds Ratio

AD: Alzheimer's Disease

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del Alzheimer es el principal tipo de demencia y una enfermedad de etiología desconocida que afecta a millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia estimada de alrededor de 55 millones de casos, lo que equivale al 8,1% de mujeres y 5,4% de los hombres mayores de 65 años. Se espera que esta cifra se duplique a 78 millones para 2030 y a 139 millones para 2050 (OMS, 2021; Scheltens et al., 2021). En los Estados Unidos 6.7 millones de personas mayores de 65 años tienen Alzheimer, alrededor de 1 de cada 9 personas que comprenden estas edades (10,7%) padecen esta enfermedad, dos de cada tres estadounidenses con EA son mujeres y las personas de edad avanzada de origen afroamericano tienen casi el doble de probabilidad de padecer Alzheimer u otras demencias que las personas de edad avanzada de origen caucásico (Rajan et al., 2021); aunque los estudios de prevalencia sobre demencia de inicio temprano en los Estados Unidos son limitados, se estima que alrededor de 110 de cada 100,000 personas de entre 30 y 64 años, es decir, aproximadamente 200,000 estadounidenses en total, tienen demencia de inicio temprano (Hendriks et al., 2021). En Europa, la prevalencia de EA es del 5,05% (IC del 95%, 4,73-5,39), mientras que por sexo es del 3,31% (IC del 95%, 2,85-3,80) en hombres y del 7,13% (IC del 95%, 6,56-7,72) en mujeres (Niu et al., 2016). En Asia se encontró que la prevalencia de la EA en una población de 60 años o más era del 1,9% (Rizzi et al., 2014); en China existe una baja prevalencia de demencia en general, en Japón la prevalencia de la EA es del 11% en personas mayores de 65 años y en Corea la prevalencia de EA es del 6,3%. (Rizzi et al., 2014). En América Latina y el Caribe, alrededor de 4,5 millones de personas tienen EA y otro tipo de demencia, con una prevalencia del 5,1% en individuos mayores de 60 años (OPS, 2023). La EA es una enfermedad altamente hereditaria con una heredabilidad estimada de entre el 60% al 80% (Gatz et al., 2006; Brookmeyer et al., 2007; Alzheimer's Association, 2015; Alzheimer's disease facts and figures, 2020; OMS, 2021).

La EA es un trastorno neurodegenerativo complejo en el que el cerebro desarrolla placas seniles extracelulares masivas compuestas principalmente de proteína β-amiloide (Aβ) agregada, así como ovillos neurofibrilares intraneuronales compuestas principalmente de proteína tau (Walsh y Selkoe, 2004). Esta enfermedad es multifactorial, ya que otras variables o factores además del genético están condicionando un mayor riesgo a presentar EA. Se han reconocido factores de riesgo que incluyen el sexo femenino (Mielke et al., 2014), la edad (Lee et al., 2008), un nivel educativo bajo (Grünblatt et al., 2009), la presencia del alelo APOE 4 (Sando et al., 2008), el consumo de tabaco (Cataldo et al., 2010), la obesidad (Kivipelto et al., 2005) y la diabetes mellitus (Arvanitakis et al., 2004; Kivipelto et al., 2005; Lee et al., 2008; Sando et al., 2008; Grünblatt et al., 2009; Mielke et al., 2014). También, se ha visto que el componente genético comprende un aporte significativo al riesgo de presentar EA, se estima que los genes de riesgo representan entre el 60% y el 80% del riesgo de desarrollar EA, mientras que los genes deterministas (causan una enfermedad monogénica de forma inevitable) son responsables de menos del 5% de los casos de Alzheimer (Alzheimer's association, 2020).

Se han identificado algunos genes (APP, PSEN1, PSEN2) que están significativamente asociados con la aparición y el desarrollo de esta enfermedad (OR= entre 1,05 y 1,30) (Lambert et al., 2013). Dicha patología está asociada a varios genes y variantes genéticas, siendo la proteína precursora de amiloide (APP), apolipoproteína E (APOE), proteína asociada a microtúbulos tau (MAPT) presenilina 1 (PSEN1) y presenilina 2 (PSEN2) los más estrechamente vinculados con la enfermedad (Zhou et al., 2019; Xiao et al., 2022). La variante ε4 del gen APOE se ha asociado con un mayor riesgo de EA, incrementando el riesgo de manera significativa, especialmente cuando se heredan dos copias del alelo ε4

(Zhou et al., 2019). Se estima que las mutaciones en el gen APP pueden aumentar el riesgo hasta 20 veces, mientras que las mutaciones en los genes PSEN1 y PSEN2 pueden incrementar el riesgo hasta 10 veces (Xiao et., 2022). Estas variantes genéticas desempeñan un papel importante en la formación de las proteínas implicadas en el transporte y metabolismo de lípidos, metabolismo de la proteína precursora amiloide y metabolismo de la proteína Tau, todos eventos vinculados con la acumulación de placas amiloides en el cerebro (Bellenguez et al., 2022). También se ha evidenciado que genes tales como SORL1 y TREM2, también están involucrados en el desarrollo de EA, específicamente su forma tardía, lo que sugiere la existencia de genes y vías compartidos entre las formas temprana y tardía de la enfermedad (Chouery et al., 2008; Pottier et al., 2012; Pottier et al., 2013; Slattery et al., 2014). Es probable que exista una arquitectura genética compartida debido a la similitud en la patología de ambas formas de la enfermedad (EOAD y LOAD), así como al criterio arbitrario utilizado para distinguir entre ellas mediante un AAO (age at onset of symptoms, por sus siglas en inglés) menor a 65 años (Kunkle et al., 2017).

Las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento han permitido la identificación de más de 70 genes de riesgo asociados con la enfermedad de Alzheimer (Bellenguez, Grenier y Lambert, 2020). Entre estos estudios se han identificado genes tales como CLU (Lee et al., 2011; Zhang et al., 2019), CR1 (Strickland et al., 2019; Kunkle et al., 2021), BIN1 (Lee et al., 2011; Reitz et al.,2013), PICALM (Hu et al., 2011; Lambert et al., 2013).

La presente revisión sistemática tiene como objetivo ampliar el conocimiento del panorama genético subyacente a la enfermedad de Alzheimer y proporcionar evidencia adicional sobre las variantes genéticas asociadas a dicha patología en estudios caso-control en pacientes de diferentes cohorte multiétnicas respondiendo a nuestra pregunta de investigación qué es ¿Cuáles son los genes y las variantes genéticas más asociadas con el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer en estudios caso-control en diferentes cohorte étnicas?

Justificación

El estudio de los genes relacionados con la EA adquiere una gran importancia en el contexto de la sociedad colombiana. De acuerdo con las estadísticas y según la información a nivel nacional e internacional disponible, se observa un aumento en la prevalencia del síndrome después de los 65 años, convirtiéndose en un problema de salud pública. Por lo tanto, este es un tema relevante que concierne a toda la estructura social y que merece ser analizado desde diversas áreas de la salud. Dado el creciente envejecimiento de la población y el impacto socioeconómico que conlleva la EA, se registran nuevos casos cada año, estimándose entre 5 y 7 millones según Robinson, Lee y Hanes (2018) (Robinson et al., 2018).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2019, el 60% de las personas con demencia viven en países de ingresos bajos y medios, y la mayoría de los nuevos casos (71%) ocurren en estos países. En América Latina, las personas con demencia tienen un riesgo de muerte de 1.56 a 5.69 veces mayor que aquellos sin demencia, y la esperanza de vida promedio para alguien con esta condición oscila entre 3 y 12 años. En el caso específico de la EA, la tasa de supervivencia es de aproximadamente 7.1 años (Custodio, 2017). En Colombia, específicamente en Antioquia se ha investigado una forma familiar temprana de Alzheimer, que se manifiesta antes de los 65 años y está causada por una mutación en el gen PSEN1. Se ha identificado a más de 5000 personas, tanto sanas como en riesgo, que portan esta mutación. La edad promedio de inicio de la enfermedad es de 47 años y la edad promedio de fallecimiento es de alrededor de 55 años. En la actualidad, la mutación conocida como E280A es considerada la forma genética más prevalente en el mundo y representa

aproximadamente el 5% de todos los casos familiares de Alzheimer a nivel mundial (Lopera, 2023). En ese orden de ideas, la relevancia que esta investigación se sustenta a partir de los aportes que puede generar esta revisión al analizar la evidencia disponible para comprender mejor los factores de riesgo genéticos relacionados con el riesgo a la presentación de la EA. Además, se espera que dicha revisión pueda ayudar a llenar vacíos de información existentes en el conocimiento y proporcionar una base sólida para futuras investigaciones y prácticas clínicas.

MARCO TEÓRICO

Alzheimer y Fisiopatología

Enfermedad del Alzheimer

Durante las décadas de los 70 y 80 del siglo XX, la enfermedad de Alzheimer dejó de ser exclusivamente un tema científico para captar la atención del público en general. El aumento en la esperanza de vida y el surgimiento del "estado del bienestar" contribuyeron a que la EA se convirtiera en un tema de interés mediático y ciudadano en general. Desde la descripción inicial de la EA por el Dr. Alzheimer, ha habido importantes avances en la investigación de esta enfermedad (Tabla 1). Algunos hitos destacados incluyen la purificación de la proteína β-amiloide en placas, la caracterización de la proteína precursora de amiloide (APP), el descubrimiento de tres genes (APP, PSEN1 y PSEN2) cuyas mutaciones están asociadas con la enfermedad de Alzheimer familiar, y el descubrimiento de la apolipoproteína (ApoE) ε4 como un factor de riesgo genético. En este siglo, se ha enfatizado el desarrollo de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la neuroimagen, que han sido herramientas claves para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Además, se ha trabajado en el desarrollo de nuevos fármacos, como el primer anticuerpo monoclonal, bapineuzumab, que ha demostrado ser una promesa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Los estudios genómicos GWAS (estudios de asociación del genoma completo) también han desempeñado un papel importante en la identificación de variantes genéticas asociadas con la enfermedad.

Tabla 1. Avances en la investigación de EA a partir de 1906.

Año	Avance destacado en la investigación del Alzheimer	Referencia
1906	Dr. Alois Alzheimer describió por primera vez la enfermedad de Alzheimer	(Hans, 2014)
1984	Purificación de la proteína β-amiloide en placas	(Glenner, 1984)
1987	Caracterización de la proteína precursora de amiloide (APP)	(Kang, 1987)
1990-1995	Descubrimiento de los genes APP, PSEN1 y PSEN2 asociados con la EA familiar	(Goate, 1991); (Sherrington, 1995)
1993	Identificación de la apolipoproteína (ApoE) ε4 como factor de riesgo genético	(Saunders, 1993)
2007	Desarrollo de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR)	(Fagan, 2007)
2009	Descubrimiento de nuevos genes asociados con el riesgo de EA en estudios genómicos GWAS	(Bertram, 2009)
2009	Desarrollo de nuevos fármacos, como el primer anticuerpo monoclonal, bapineuzumab	(Salloway, 2009)
2012	Avances significativos en técnicas de neuroimagen para el diagnóstico	(Clark, 2012)
2018	Avances en terapias de edición genética para abordar mutaciones específicas	(Gara et al. 2018)

Las características histopatológicas reportadas de la EA incluyen la presencia de agregados extracelulares de placas de Aβ y agregaciones intracelulares de ovillos neurofibrilares (NFT), que están compuestos por τ hiperfosforilada asociada a microtúbulos. Las placas de Aβ se desarrollan inicialmente en las regiones del neocórtex basal, temporal y orbitofrontal del cerebro, y en etapas posteriores se extienden por todo el neocórtex, hipocampo, amígdala, diencéfalo y ganglios basales. En casos críticos, también se encuentran concentraciones de Aβ en el mesencéfalo, tronco encefálico inferior y corteza cerebral. Esta acumulación de Aβ desencadena la formación de ovillos τ, que se encuentran en el locus coeruleus (LC) y en las áreas transentorrinales y entorrinales del cerebro. En etapas críticas, se extiende hacia el hipocampo y el neocórtex. Se considera que los agregados de Aβ y los NFT son los principales actores en la progresión de la enfermedad, y esta revisión se centra en la causa, la patogénesis y los factores genéticos asociados con la progresión de EA.

Existen dos tipos de enfermedad de Alzheimer según su origen: el tipo temprano, también conocido como familiar, y el tipo tardío, también llamado esporádico. La EA temprana es un trastorno autosómico dominante, lo que significa que una sola copia de un alelo puede ser suficiente para causar la enfermedad. Por lo general, se manifiesta alrededor de los 50 años y se atribuye a mutaciones genéticas en tres proteínas clave: la proteína precursora del amiloide (APP), la presenilina-1 (PSEN1) y la presenilina-2 (PSEN2) (Xiao et al., 2022) (Tabla 2). Por otro lado, la EA tardía tiene un origen multifactorial y tiende a manifestarse entre los 60 y 65 años, el 95% de todos los casos de EA son de tipo tardío y el principal factor de riesgo genético asociado con la aparición de la EA esporádica es ser portador de uno o dos alelos ApoE ε4 (Zhou et al., 2019).

Tabla 2. Genes asociados a la enfermedad de Alzheimer familiar.

Gen	Cromosoma	Proporción	Referencia
APP	21q21	10-15%	(Xiao et al. 2022)
PSEN1	14q24.3	20-70%	(Xiao et al. 2022)
PSEN2	1q31-q42	<1%	(Xiao et al. 2022)

Abreviaturas: APP= proteína precursora del amiloide; PSEN1=presenilina-1; PSEN2= presenilina-2

La mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer familiar se deben a mutaciones en el gen PSEN1, localizado en el cromosoma 14. La mutación APP se encuentra en un porcentaje bajo (10-15%) de los casos de EA familiar, mientras que la mutación PSEN2 es extremadamente rara (<1%).

Genes asociados al Alzheimer - genética, molecular y variantes asociadas a Alzheimer

Gen APOE (apolipoproteína E)

La APOE se encuentra ubicado en el cromosoma 19q13.32 y está compuesto por 4 exones, que codifican una glicoproteína anfipática de 299 aminoácidos que se expresa en una gran cantidad de tejidos (como riñón, bazo, glándulas adrenales, entre otros). Desempeña un papel crucial en el metabolismo lipídico y en el transporte y redistribución de los lípidos en el cuerpo, debido a su capacidad de unión (Yamazaki et al., 2019). La máxima expresión de ApoE se encuentra en el hígado y, en menor medida, en el cerebro. En el sistema nervioso central (SNC), ApoE es la apolipoproteína más abundante. En situaciones de estrés, las neuronas también pueden expresar APOE, pero en una proporción mucho menor (Romero, 2021). Además, es uno de los componentes principales de los quilomicrones, junto con otras apolipoproteínas como apoA-I,

apoA-II, apoA-IV, apoD, apoE, apoH y apoJ. Los quilomicrones tienen la función de transportar moléculas lipídicas.

El gen que codifica para APOE presenta tres isoformas que se distinguen únicamente por los aminoácidos en las posiciones 112 y 158 (Cys112 y Cys158 en APOE ε2; Cys112 y Arg158 en APOE ε3; Arg112 y Arg158 en APOE ε4). Estas variaciones son significativas, ya que afectan la capacidad de unión a lípidos, heparina, Aβ y receptores de APOE (Liu, 2017). El alelo más perjudicial de la proteína APOE es la épsilon 4 (ε4), está presente un 15% en la población mundial (Mahley, 2006), aumenta la probabilidad de desarrollar EA y también adelanta la edad de inicio de la enfermedad (Coon, 2007).

El alelo ε4 exhibe un cambio conformacional tridimensional que se atribuye al aminoácido en su posición 112. Esto conduce a una interacción entre el dominio de unión al receptor N-terminal y el dominio de unión a lípidos C-terminal, lo que resulta en una disminución en la capacidad de unión a lípidos en comparación con otros alelos (Figura 1). Los complejos APOE ε4 / Aβ presentan una menor estabilidad en comparación con los complejos formados por APOE ε3, lo que contribuye a su agregación en lisosomas y posterior expulsión al medio extracelular, formando placas neuríticas (Kanekiyo et al., 2014; Bilousova et al., 2019). Además, APOE ε4 también influye en otros mecanismos no amiloides con importantes implicaciones fisiopatológicas. El alelo ε4 tiene un efecto perjudicial en la integridad de la barrera hematoencefálica (BBB), inhibe el crecimiento de las neuritas y los procesos de plasticidad neuronal, y experimenta una mayor proteólisis específica en las neuronas, generando fragmentos neurotóxicos que, al ingresar al citosol, ocasionan hiperfosforilación de Tau, estrés oxidativo, neuroinflamación y, en última instancia, neurodegeneración (Kanekiyo et al., 2014; Husain et al., 2021).

Los individuos homocigotos para el alelo ε4 tienen un riesgo de desarrollar EA hasta doce veces mayor (Verghese, 2011). Los individuos heterocigotos para ApoE4 tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar la enfermedad en comparación con aquellos que no poseen ningún alelo ε4 (Mayeux, 2006). Además, APOE4 se asocia con un aumento de βA en el hipocampo y el córtex (Mahley, 2006). La presencia de arginina en la posición 112 es crucial para comprender dos factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Por un lado, permite la interacción de dominios en la molécula, lo cual favorece la producción de βA, aumenta la liberación de βA desde los liposomas y promueve la escisión proteolítica en las neuronas. Además, Arg-112 provoca que ApoE sea la forma más inestable de la misma (estabilidad ApoE2 > ApoE3 > ApoE4).

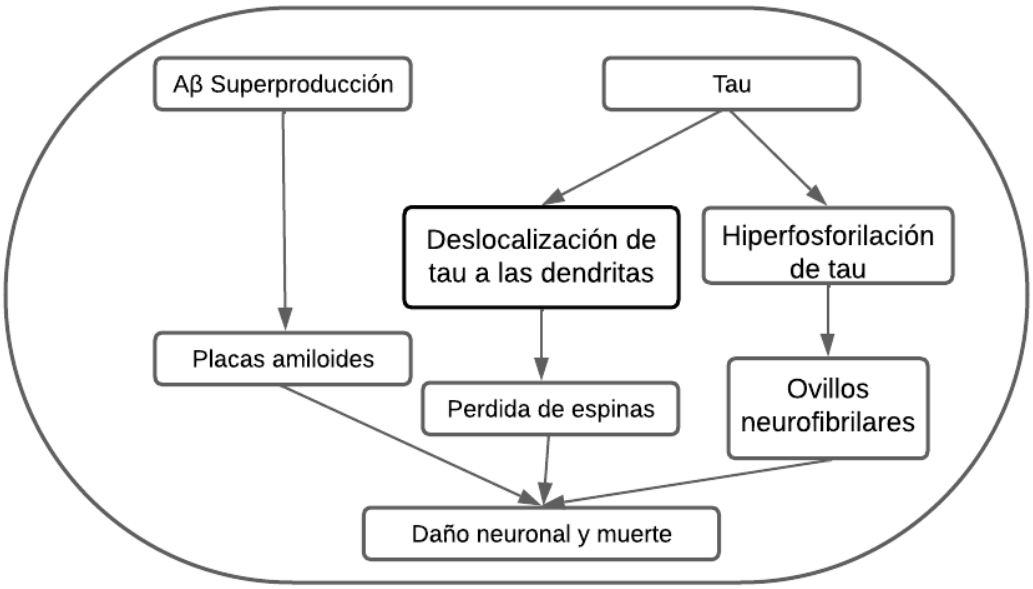


Figura 1. Hiperfosforilación de τ. (Modificado de Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics)

Gen PSEN1 (presenilina 1)

El gen PSEN1 se encuentra en el cromosoma 14q24.3 que consta de 12 exones y 7 isoformas, de las cuales la más abundante es la de 467 aminoácidos, y cuenta con nueve dominios transmembranales (DT1 a DT9). Además, codifica la proteína presenilina 1, un aspartato proteasa (asp257 y asp385) que, con otras tres proteínas (PSEN2, NCT y APH-1), forma el complejo secretasa (GSEC), la cual es responsable del procesamiento enzimático de la APP en Aβ (Mandujano, 2019). La máxima expresión de PSEN1 es en leucocitos, seguido por el sistema nervioso central y periférico; en el cerebro se expresa de manera neuronal y, también se expresa en células de la glía (Haapasalo et al., 2011).

Las mutaciones de PSEN1 son la causa más común de la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano con patrón autosómico dominante y representan aproximadamente entre el 50-70% de los casos de estas formas (Figura 2). Se han identificado 177 mutaciones patogénicas en este gen que están asociadas con la enfermedad (Ataka et al., 2004). Estas mutaciones se distribuyen uniformemente a lo largo de sus nueve dominios transmembranales (DTs) y sus dos asas intracitoplasmáticas, lo que implica que no hay un punto preferencial o hotspot de mutaciones en dicho gen. El impacto de estas mutaciones en la función de la enzima depende de su ubicación dentro de ella (Chávez et al., 2012; Szaruga et al., 2017). Esto se debe a que cada DT de PS1 participa de manera individual o en colaboración con otros DTs en funciones específicas que afectan la eficiencia catalítica de GSEC (Mandujano, 2019).

De acuerdo con una investigación reciente por Szaruga et al. en el 2017, las mutaciones en PSEN1 causan cambios en los aminoácidos, lo que altera las fuerzas químicas entre la enzima y su entorno lipídico. Esto resulta en una disminución de la flexibilidad y un cambio en la configuración espacial de la enzima. Como resultado, la interacción física entre PS1 y su sustrato se ve afectada, volviéndose más débil; el sustrato se libera prematuramente antes de completar su procesamiento, lo que conduce a la producción de especies de beta-amiloide más largas, que son observadas en pacientes con EA (Szaruga et al., 2017).

La mutación A431E es una de las mutaciones más comunes que se encuentran en la EA, y se ha observado que esta mutación puede causar paraparesia espástica en algunos portadores,

aunque aún no se comprende completamente cómo afecta la actividad catalítica de la enzima γ-secretasa (GSEC) ni su relación con el fenotipo particular asociado (Mandujano, 2019).

La mayoría de las mutaciones asociadas a la EA se han encontrado en individuos de ascendencia europea. Sin embargo, es importante destacar que esta distribución no implica necesariamente una predisposición genética por ancestros europeos. Por otro lado, existen dos mutaciones conocidas de origen latinoamericano en el gen PSEN1: la E280A (paisa) y la A431E (Jalisco).

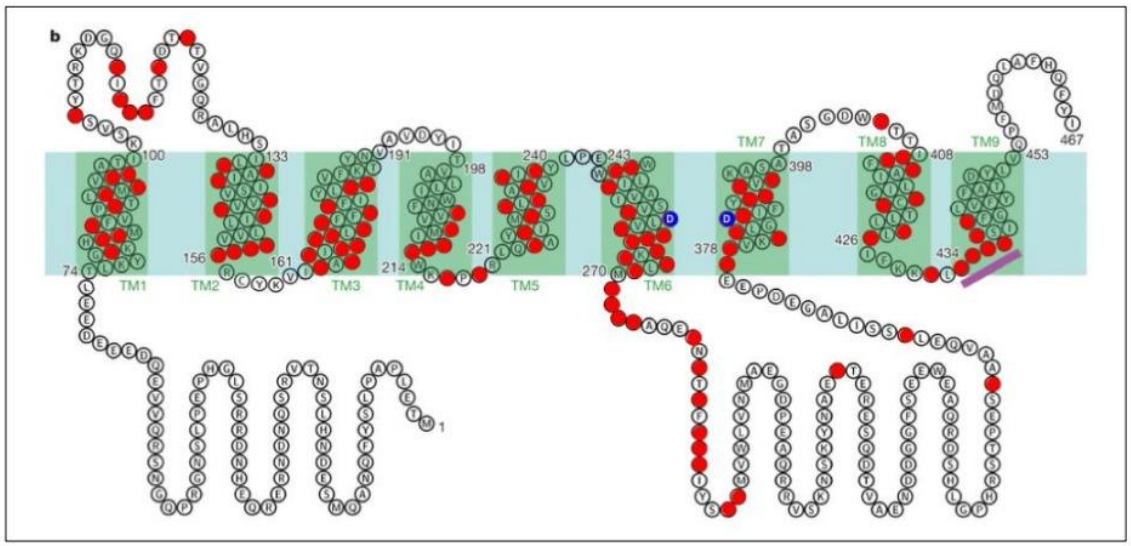


Figura 2. Secuencia y topología de PSEN1. En rojo: Aminoácidos donde se han encontrado mutaciones causantes de EA; en azul: residuos catalíticos de aspartato. (Modificado de Caracterización clínica y molecular de la mutación A431E del gen PSEN1 en una familia mexicana con presentación atípica de la Enfermedad de Alzheimer Familiar)

Gen PSEN2 (presenilina 2)

Este gen se encuentra ubicado en el cromosoma 1q42.13 y consta de 12 exones, que codifican una proteína de membrana politópica de 448 aminoácidos (El Kadmiri et al., 2013). Se expresa en músculo cardíaco, músculo esquelético y páncreas, y de menor forma en SNC y otros tejidos periféricos (Czech et al., 2000). El promotor de PSEN2 no posee cajas consenso TATA y CAAT, sin embargo, en ambos sitios de inicio de la transcripción, presenta regiones con alta concentración de pares de bases GC corriente arriba (Castañeda, 2018).

Las mutaciones causantes de EA en este gen son puntuales con penetrancia incompleta, y se han descrito 13 mutaciones en familias de origen europeo (Figura 3).

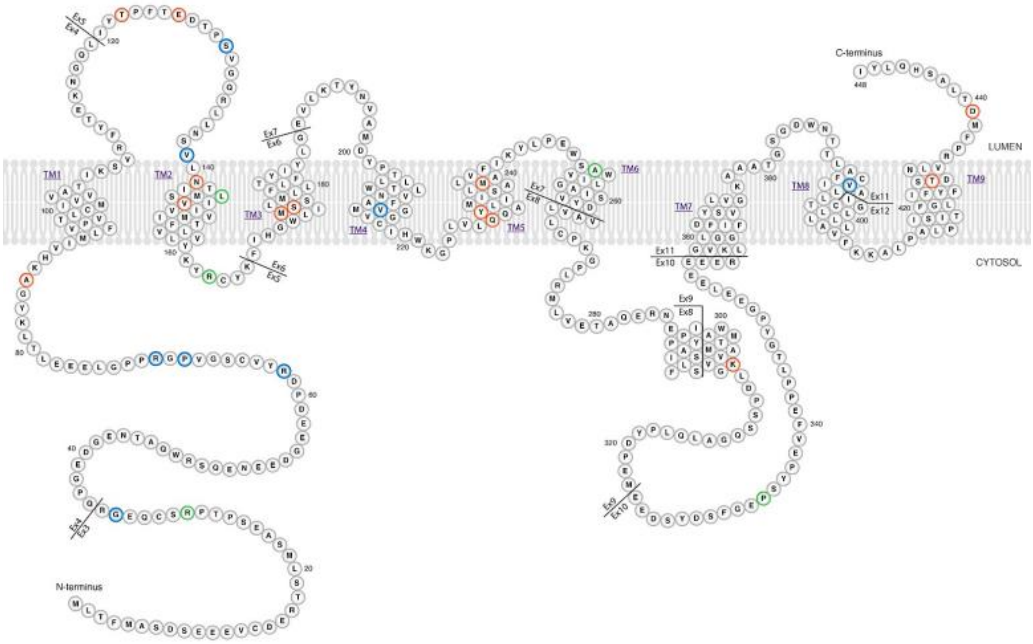


Figura 3. Distribución de mutaciones en PSEN2. (Modificado de "Identificación de mutaciones en los genes APP, PSEN1 y PSEN2 en sujetos con diagnóstico presuntivo de Enfermedad de Alzheimer Familiar y determinación alélica de APOE en población abierta").

Gen MAPT (proteína tau asociada a los microtúbulos)

El gen de la proteína tau asociada a los microtúbulos (MAPT) está localizado en el cromosoma 17q21.1 que contiene 13 exones, los cuales mediante un splicing alternativo en los exones 2, 3 y 6 generan 6 isoformas distintas (Andreadis et al., 1992). El exón 10 es responsable de codificar una de las cuatro secuencias conservadas compuestas por 32 aminoácidos en el dominio de unión a microtúbulos del gen. La tau que incorpora el exón 10 presenta cuatro repeticiones (4R) en el dominio de unión a microtúbulos, en contraste con la tau que omite el exón 10, la cual posee tres repeticiones (3R) (Goedert et al., 1988); las repeticiones se encuentran al doble de cantidad en la corteza cerebral, que en el cerebelo y la sustancia blanca (Spillantini y Goedert, 2013). Este gen posee insertos de aminoácidos variables en su parte terminal (N), que dan origen a 6 isoformas denominadas como: 2N4R, 2N3R, 1N4R, 1N3R, 0N4R, 0N3R (Tolnay y Probst, 2003).

En la EA, la proteína tau experimenta una hiperfosforilación excesiva de forma interna, lo que dificulta su capacidad para unirse a los microtúbulos. Este proceso disminuye la estabilidad de los microtúbulos generando un mal transporte axonal, lo que conduce a una disfunción neuronal y por último muerte neuronal (Li et al., 2011). La proteína Tau en su forma nativa se desplaza desde el axón hasta el compartimento somatodendrítico de las neuronas mediante un proceso de transporte axonal retrógrado. Tau experimenta un cambio en su estructura, pasando de adoptar una conformación en bucle a una estructura plegada en forma de hoja β, similar a la proteína amiloide. Este cambio conformacional facilita su agrupación en inclusiones filamentosas intracelulares.

Los agregados de Tau en la EA se encuentran principalmente en configuración de filamentos de hélices apareadas (PHF en inglés), los cuales forman estructuras denominadas ovillos neurofibrilares (ONFs). Los PHF tienen un diámetro que oscila entre 8 y 20 nm, entrelazándose en parejas con una estructura tridimensional y una repetición en las vueltas aproximadamente

de 65 nm (Goedert et al., 1998). Los ONFs poseen ambas isoformas de tau (3R y 4R), que se dividen en tres etapas teniendo en cuenta su morfología que son ONFs difusos, ONFs maduros y OFNs fantasma, que se caracterizan por carecer de tinción en el núcleo y en el citoplasma (Espinoza et al., 2008).

El depósito de tau en la EA es específico de ciertas capas cerebrales, concentrándose principalmente en las capas III y V de la corteza. En la capa lll son más prominentes las neuritas distróficas, por otro lado, en la capa V están los hilos de neuropilo (Ingelsson et al., 2004). La distribución de las lesiones neurofibrilares (ONFs) en EA sigue un patrón espacial y temporal predecible que ha sido delineado en las etapas de Braak (Tabla 3) (Braak et al., 2006). En etapas presintomáticas de la EA, se observa la formación de ONFs en la corteza transentorrinal (estadio de Braak l y ll); posteriormente, a medida que la pérdida de memoria se hace evidente, los ONFs se propagan hacia áreas límbicas (estadio lll y lV). En la etapa de demencia severa (estadio V y Vl), los ONFs alcanzan la corteza asociativa. La progresión regional de los ONFs en EA se diversifica siguiendo el curso de la enfermedad y se relaciona con la disfunción sináptica, la activación glial y, en la pérdida neuronal, lo que provoca un deterioro cognitivo progresivo y constante como consecuencia (Ingelsson et al., 2004; Serrano et al., 2011; Nelson et al., 2012).

Tabla 3. Etapas de Braak para lesiones neurofibrilares (ONFs) en la EA. (modificado de Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry).

Etapa	Braak
Etapa Transentorrinal	Braak l: transentorrinal y entorrinal
	Braak ll: CA1 del hipocampo
Etapa Límbica	Braak lll: subículo del hipocampo
	Braak lV: amígdala, tálamo, claustro
Etapa Isocortical	Braak V: áreas asociativas
	Braak Vl: cortezas primarias motoras y sensoriales

Abreviaturas: ONFs=ovillos neurofibrilares; CA1= subcampo del hipocampo 1

Gen APP (proteína precursora amiloidea)

El gen de la proteína precursora amiloidea (APP) se encuentra ubicado en el cromosoma 21q21.3 y consta de 18 exones, que codifica una glicoproteína integral transmembrana de tipo 1, de aproximadamente 110 y 130 kDa y es una de las proteínas que abundan en casi todas las células y tejidos, aunque es más elevada en el sistema nervioso central (SNC) (Roberts, 1994). Por splicing alternativo da origen a once isoformas que son: APP770, APP746, APP639, APP714, APP305, APP752, APP733, APP677, APP751, APP695 y APP696; las más propensas a la patología de EA son APP695 (predominante en neuronas), APP751 y APP770 (se expresan en SNC y SNP) (Mandujano, 2015).

Desempeña un rol característico en la escisión de esta mediante una acción coordinada de las enzimas beta y gamma secretasa (BACE y γ-secretasa) en el proceso llamado vía amiloidogénica (Finder, 2007). La APP se escinde para formar varias formas de βA, siendo la de 40 y 42 (βA40 y βA42) aminoácidos las más numerosas en el cerebro. El βA42 es la más

amiloidogénica debido a que en su forma monomérica contiene residuos hidrofóbicos externos, provocando la organización en conjuntos de 3 a 50 monómeros altamente neurotóxicos y la formación de placas amiloides (Figura 4) (Mucke, 2012).

La proteólisis de APP por α- y γ-secretasas resulta en fragmentos no patogénicos (sAPPα y α-fragmento C-terminal) en la vía no amiloidogénica. En la vía amiloidogénica, la proteólisis de APP por β-secretasa y γ-secretasa da lugar a dos especies principales de Aβ que incluyen sAPPβ y β-CTF (Thinakaran, 2008). La acción de las γ-secretasas sobre β-CTF resulta en la generación de Aβ, que constituye un componente fundamental de las placas amiloides, también llamadas fibrillas extracelulares, que se encuentran en el cerebro en la EA (Bekris et al., 2010). Existen 49 mutaciones en APP en 119 familias que son conocidas por causar EA (Cruts et al., 2012). La mayoría de las mutaciones en la APP se heredan de manera dominante, pero se han informado dos mutaciones recesivas, A673V y E693V que provocan EOAD (Guerreiro et al., 2012). La agrupación de la mayoría de las mutaciones patogénicas en la APP ya sea adyacentes o dentro de los sitios de escisión de la β-secretasa y la γ-secretasa, sugiere que podrían estar implicadas en la patogénesis de la EA (Cruts et al., 2012); se sugiere que la sobreexpresión de APP podría estar vinculada con la aparición de EA. La mutación de Londres en APP (V717I), es una más comunes a nivel mundial.

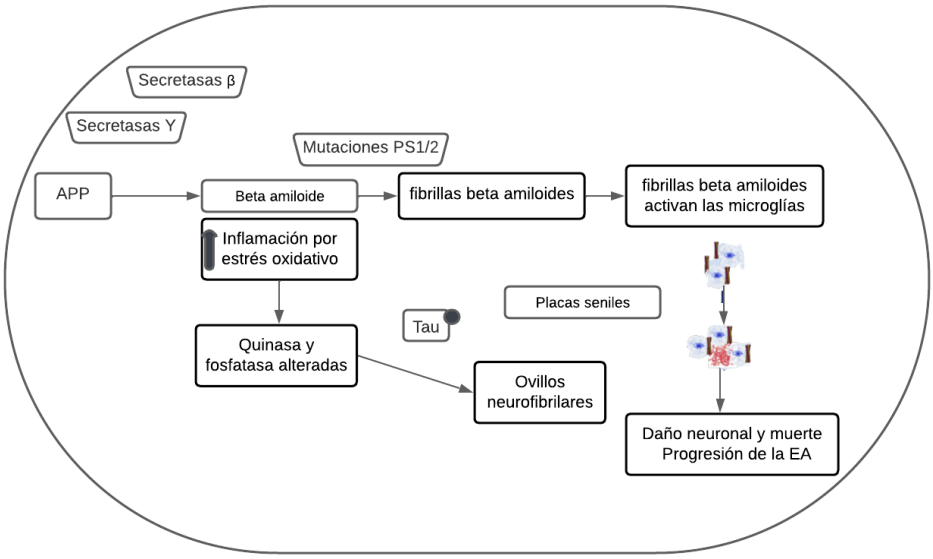


Figura 4. Mecanismo de daño neuronal y progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA). (Modificado de Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics).

Gen CELF1 (CUGBP Elav-Like Family Member 1)

Este gen codifica una proteína llamada CUGBP1, que está implicado en la regulación del splicing alternativo del pre-ARNm, la edición y la traducción del ARNm (Beisang et al., 2014). Se encuentra en el cromosoma 11 y consta de 15 exones, además se expresa en muchos tejidos, incluyendo el cerebro (Carvajal, 2016). CELF1 se expresa en niveles más bajos en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer en comparación con personas sanas (Carvajal, 2016). dicho gen se une a la proteína tau, que se acumula en el cerebro de pacientes con EA, y esta unión puede afectar la función de tau diversificando esta patología (Setó y Clarimón, 2001).

Via KEGG EA

La ruta metabólica de EA con sus respectivas vías y procesos moleculares que están involucrados en el desarrollo de la patología. Los genes más importantes que pueden influir en EA son: el gen APP (proteína precursora amiloide) el cual produce péptidos amiloides que pueden acumularse en el cerebro de las personas con EA y formar placas amiloides; PSEN1 y PSEN2 (presenilinas 1 y 2) los cuales codifican las presenilinas, que son enzimas que participan en el procesamiento de la proteína precursora amiloide; la APOE (apolipoproteína E) que ayuda a transportar el colesterol al cerebro. Por otro lado, otros factores también pueden influir como la autofagia, el estrés oxidativo y disfunción mitocondrial.

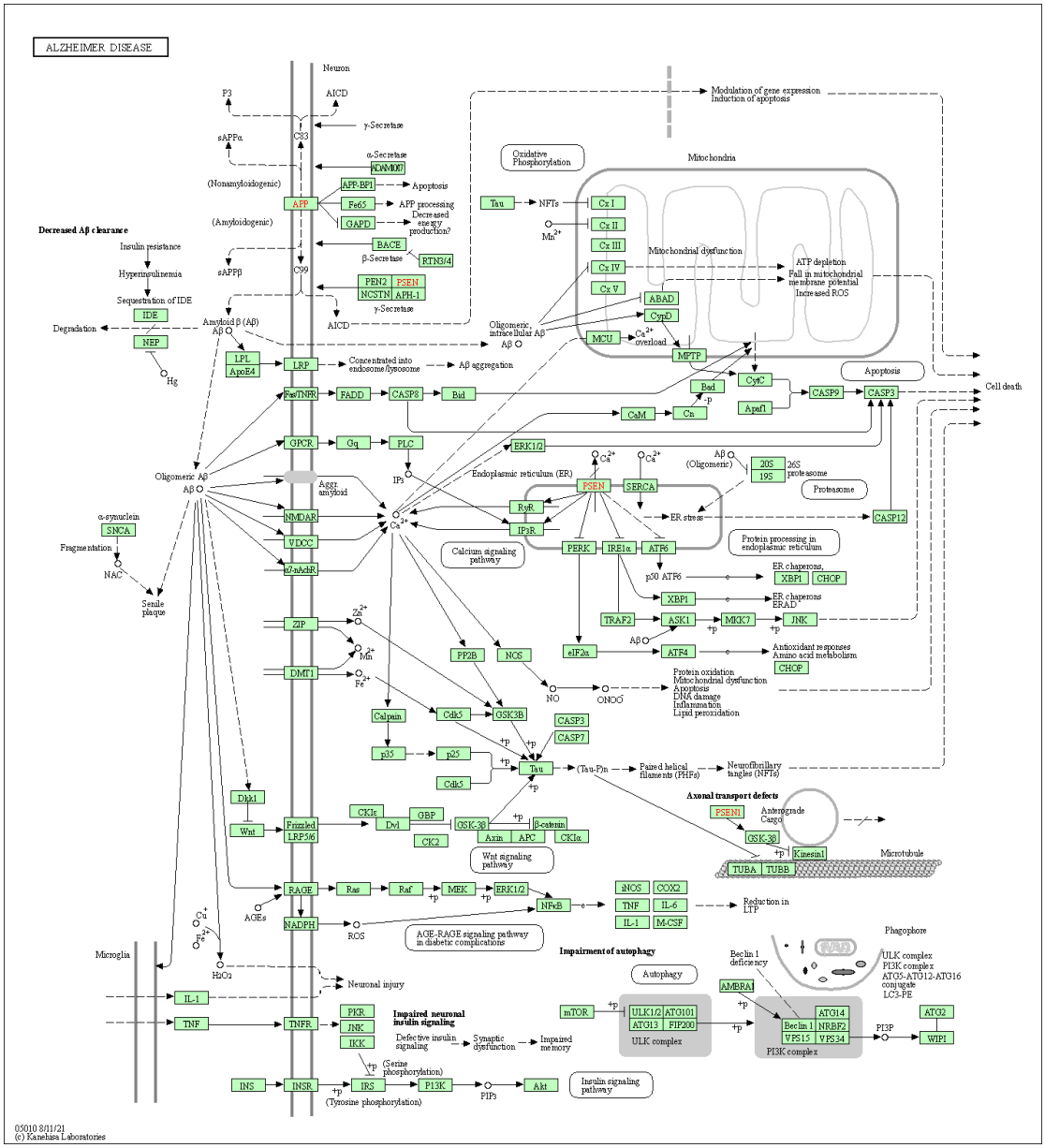


Figura 5. Ruta metabólica de la enfermedad de Alzheimer (EA). (Modificado de KEGG).

Antecedentes - estudios caso control que han demostrado asociación de parte genética con EA.

Zhou et al. (2019) encontraron que múltiples variantes ubicadas en el gen APOE (apolipoproteína E), genes como PVRL2 (Relacionado con el receptor de poliovirus 2) y APOC1 (Apolipoproteína C1) exhibieron la asociación más fuerte con EA; Reitz et al. (2011) hallaron que en los datos de personas blancas, las variantes genéticas c.295C>T (rs668387), c.3199A>G (rs689021) y c.9845C>T (rs641120), estaban asociadas con la enfermedad de Alzheimer ($p < 0,001$). Además, en los datos combinados de personas asiáticas, se encontró que los SNP rs2070045 y rs3824968 también están asociados con un mayor riesgo de EA ($p < 0,001$); Hu et al. (2011) encontraron que los cuatro marcadores probados en dicha investigación (*CLU*, *PICALM*, *BIN1* y *CR1*), solo un marcador, PICALM (rs3851179) mostró efectos de genotipo significativos nominales sobre el cambio en CDR-SB a lo largo del tiempo para sujetos con EA ($p = 0.02$, Bonferroni ajustado $p = 0.08$), con el TC genotipo que muestra un aumento mayor que el genotipo TT o CC; Strickland et al. (2019) identificaron que ocho de los doce genes en estos loci tuvieron una expresión diferencial significativa en el transcriptoma en la corteza temporal de pacientes con EA versus controles ($p < 0,05$) (Strickland et al., 2019); Reitz et al. (2013) encontraron que varios SNP en los genes SORL1, SORCS1, SORCS2 y SORCS3 están asociados con la enfermedad de Alzheimer ($P<0.0006$) (Reitz et al. 2013). Además, se identificaron cuatro bloques específicos de desequilibrio de ligamiento en los genes SORCS1, SORCS2 y SORCS3, que mostraron efectos epistáticos aditivos sobre el riesgo de EA; Lee et al. (2011) identificaron cinco SNPs (rs4669573, rs10197851, rs11711889, rs1117750 y rs7908652) que se asocian con la enfermedad de Alzheimer; Yashin et al. (2018) en su investigación confirmó fuertes asociaciones de variantes genéticas de genes bien conocidos APOE, TOMM40, PVRL2 (NECTIN2) y APOC1 con EA; Bi et al. (2018) realizó un análisis de genómica funcional convergente el cual reveló una fuerte evidencia de apoyo para los roles de COX6B1, COX10, NDUFA4 y SURF1 con la patología de EA. He et al. (2021) mediante un análisis de supervivencia de Cox, determinaron que la edad de inicio en la que un individuo comienza a experimentar los síntomas de la patología está influenciada en mayor medida por factores genéticos en comparación con otros factores relacionados con el estado de los casos y controles, muchas variantes conocidas con un significado más fuerte y también revelando nuevas variantes.

En conjuntos de datos generales, Xiao et al. (2022) identificaron en población china una variante común (rs11405) en el gen PSEN2 con riesgo de EA ($p = 1,08 \times 10^{-2}$), mientras que el análisis de asociación basado en genes demostró que el gen APP presenta una asociación significativa con la enfermedad del Alzheimer ($p = 1.43 \times 10^{-2}$); Kunkle et al. (2021) en su estudio en población afroamericana determinó que de 25 loci conocidos asociados con la enfermedad de Alzheimer en individuos blancos no hispanos, solo APOE, ABCA7, TREM2, BIN1 y CD2AP estuvieron implicados a un nivel de significación nominal o más fuerte en individuos afroamericanos.

Carrasquillo et al. (2010) determinaron que IDE tiene alelos de susceptibilidad para LOAD; Williams et al. (2018) encontraron un SNP que afecta el riesgo de EA en los datos de IGAP de la investigación, el cual es el gen FOXO3. También, en el metaanálisis de IGAP, se determinaron las posibilidades de EA por alelo de riesgo FOXO3 y fue de 1,04 (IC95 %: 1,01–1,08; $p = 0,008$); Jiao et al. (2022) demostraron que las variantes comunes en APOE y ABCA7, así como las variantes raras en ABCA7 y UNC5C, pueden contribuir a la etiología de la EA;

Kamboh et al. (2010) hallaron que la presencia de APOE*4 se asociaba con el riesgo LOAD (OR = 4,41; IC95 % (4,05–4,80); Naj et al. (2015) confirmó la asociación de APOE con la edad de inicio (rs6857, P=3,30×10−96), con asociaciones en CR1 (rs6701713, P=7,17×10−4), BIN1 (rs7561528, P=4,78×10−4) y PICALM (rs561655, P=2,23×10−3) alcanzando significación estadística (p<0,005); Zhang et al. (2019) en su estudio demostró que un diseño de casos enriquecido puede fortalecer las señales genéticas, lo que permite la detección de asociaciones que de otro modo se pasarían por alto en un estudio tradicional de casos y controles; y por último, Logue et al. (2011) determinaron que el SNP rs6859 en PVRL2, está significativamente asociado con la EA (p = 0,0087). También se observó asociación con SNP en CLU, PICALM, BIN1, EPHA1, MS4A, ABCA7 y CD33.

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión sistemática de literatura científica sobre el componente genético de riesgo en la enfermedad de Alzheimer en estudios caso-control.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar y evaluar la calidad de los estudios seleccionados en función de las variables de interés para la revisión sistemática.

Identificar los genes y las variantes genéticas más relevantes en los estudios seleccionados al final de la revisión sistemática que aporten significativamente al inicio y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda y obtención de datos

Se realizó una búsqueda de todos los artículos pertinentes indexados en las bases de datos PubMed y Google Scholar, en idioma inglés o español, sin limitaciones en cuanto a la categoría de publicación (artículos, revisiones sistemáticas, entre otras). Los términos de búsqueda, incluidos en el título y el resumen, tanto en PubMed como en Google Scholar son <<Alzheimer's disease>> <<Genetic variants>>, <<Case-control>>. Se filtró por los idiomas inglés y español. La búsqueda se complementa con una revisión en las referencias de los artículos seleccionados (literatura gris) para identificar estudios adicionales. Dos investigadores llevaron a cabo la búsqueda y evaluación de los artículos, resolviendo las discrepancias mediante discusión.

Los artículos seleccionados comprenden los periodos entre 2017 al 2024. La verificación de los artículos pertinentes para su inclusión se ajustó mediante el uso de listas de verificación tales como PRISMA y STROBE. En el caso PRISMA esta comprende variables de verificación tales como título, resumen, criterio de elegibilidad, fuentes de información, estrategias de búsqueda, proceso de selección, proceso de recolección de datos, estudio de la evaluación del riesgo de sesgo, medidas de efecto, métodos de síntesis, selección del estudio, características del estudio, resultados de estudios individuales, resultados de la síntesis, sesgos en la información, evidencia, discusión, registro y protocolo, soporte, intereses del competidor, y disponibilidad de datos, códigos y otros materiales. En el caso de STROBE las variables son título y resumen, antecedentes/fundamento, objetivos, diseño del estudio, configuraciones, participantes, fuentes de datos/medición, sesgo, tamaño del estudio, variables cuantitativas, métodos estadísticos, participantes, datos descriptivos, datos de resultados, otros análisis, resultados clave, limitaciones, interpretación y fondos.

Criterio de exclusión

Artículos que no incluyan pacientes con EA y sus respectivos controles, que tenían un modelo estructural en el que no era posible identificar todos los parámetros o datos insuficientes, no estuvieran en inglés o español, no fueran sobre sujetos humanos, publicados fuera del rango de inclusión (2017-2023), o porque se publicaron como resúmenes, fueron excluidos.

Extracción de datos

Se recopiló información tal como nombre del primer autor, año de publicación, grupo étnico de los participantes, el número de pacientes y controles incluidos en el estudio, país, tipo de EA, genes y variantes genéticas, p-value, razón de probabilidad (OR) y el correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95 %. Para las variantes genéticas se tomaron los siguientes datos: nombre del gen, alelo de referencia y alternativo, ID y posición de la variante, contexto genómico, y mediante el proyecto mil genomas se tomaron las frecuencias alélicas de caucásicos de Utah con ascendencia del norte y oeste de Europa (CEU), africanos yorubas en Ibadan (YRI), chino Han en Beijing (CHB) y Amerindios de Colombia (CLM).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

En la búsqueda inicial se encontraron un total de 370 artículos, 272 de PubMed y 98 de Google Scholar; 281 fueron excluidos teniendo en cuenta los criterios tales como rango de año de publicación del artículo, entre 2010 hasta 2023; estudios caso-control en humanos y que estuvieran escritos en inglés o español. Todos los artículos que cumplieron con dichos criterios de inclusión fueron revisados con las guías STROBE y PRISMA tal como se describe en la metodología. Se revisaron 89 posibles artículos relevantes, de los cuales se excluyeron 57 porque no cumplían los criterios de inclusión de las guías STROBE y PRISMA. Esto llevó a 22 estudios potencialmente relevantes a incluir en esta revisión sistemática. Se identificaron 74 genes y 155 variantes genéticas que tienen una relación directa o indirecta con el desarrollo de la EA. La figura 6 describe el flujo de trabajo para la selección de artículos incluidos en la revisión sistemática.

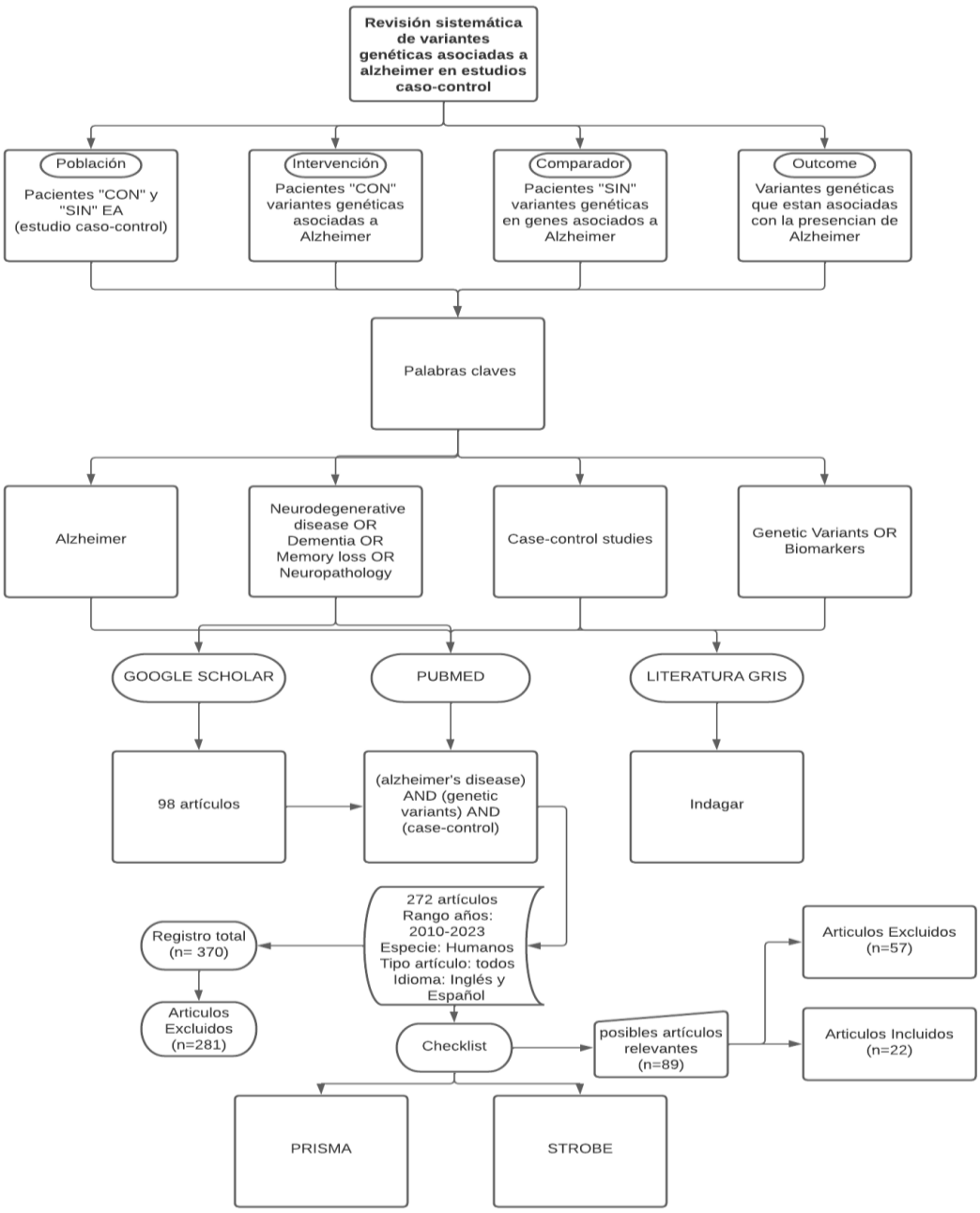


Figura 6. Flujo de trabajo utilizado en la búsqueda de artículos candidatos.

En la tabla 4 se describen todas las publicaciones cualificadas (22 artículos) que se publicaron desde 2010 las cuales comprendía tamaños de muestra que oscilaban entre 1009 y 74046 individuos. De estos 22 estudios, 3 artículos evaluaron población de chinos Han de Beijing, 5 evaluaron población caucasico, 5 de ascendencia europea, 2 de población asiática, 3 con individuos de grupo étnico mixto, 2 sin especificar la población muestra, y 2 fueron estudios que evaluaron población africana.

Tabla 4. Características principales de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Nombre del estudio	País	Grupo Étnico	Tipo de EA	Casos	Controles	Tamaño de muestra total
Bi 2018	China	Chinos Han	AD	713	859	1572
Carrasquillo 2010	EUA	Caucásicos	LOAD	2513	2660	5173
de Rojas 2021	España	Ascendencia Europea	AD	19087	39101	58188
He 2021	-	-	AD	-	-	10913
Hu 2011	EUA	Caucásicos	AD	1034	1186	2220
Jiao 2022	China	Chinos Han	AD	1192	2412	3604
Kamboh 2012	EUA	Caucásicos	LOAD	1348	1359	2707
Kunkle 2017	EUA	Hispano blanco y caribeño no hispano	AD	7046	7001	14047
Kunkle 2021	EUA	Afroamericanos	AD	2784	5222	8006
Lambert 2011	EUA	Mixto	LOAD	25580	48466	74046
Lee 2011	EUA	Hispano Caribeño	LOAD	549	544	1093
Logue 2011	EUA	Afroamericanos	LOAD	513	496	1009
Naj 2014	EUA	Caucásicos	LOAD	-	-	-
Reitz 2013	EUA	Caucásicos	AD	11840	10931	22771
Reitz 2011	EUA	Mixto	AD	12464	17929	30393
Strickland 2020	EUA	-	AD	-	-	18841
Williams 2018	EUA	Ascendencia Europea	AD	17008	37154	54162
Wu 2017	China	Asiático oriental	AD	2855	5831	8686
Xiao 2022	China	Chinos Han	AD	1154	2403	3557
Yashin 2018	EUA	Mixto	LOAD y AD	-	-	4416
Zhang 2019	EUA	Ascendencia Europea Y Caribe Hispano	LOAD y AD	5,778	5136	10914
Zhou 2019	China	Asiáticos	AD	730	442	1172

Abreviaturas: EUA= Estados Unidos de America; AD= Alzheimer’s Disease; LOAD= Late-Onset Alzheimer's Disease

Tabla 5. Descripción de las variantes genéticas encontradas en la revisión sistemática de los 22 artículos.

Gen	Alelo referencia	Alelo alternativo	Rs ID	Posición Variante	Tipo de variante	Contexto Genómico	Efecto variante	OR (95% CI)	p-value	1000 Genomes Allelic frequency				Referencia
										Caucasico Galicia/España/ CEU	Africano Yoruba Nigeria/YRI	Chinesse/CHB	Colombian/CL M - Amerindian	
PVRL2	A	G	rs6859	chr19:44878777	SNP	3 prime UTR	LOF	1.58	5.39 × 10−7	0.449	0.481	0.320	0.245	doi: 10.1371/journal.pone.0016616 [20]; doi: 10.1001/archneurol.2011.646 [29]; doi: 10.1002/alz.12099 [42]; doi: 10.1016/j.exger.2017.10.020. [50]; doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.005. [52]
	G	T	rs3852861	chr19:44879804	SNP	Intrón	LOF	0.64	5.99 × 10−5	0.409	0.329	0.262	0.420	doi: 10.1001/archneurol.2011.646. [29]; doi.org/10.1038/s41467-019-10945-z [52]
	C	T	rs6857	chr19:44888997	SNP	3 prime UTR	LOF	3.23	1.49 × 10−10	0.197	0.037	0.117	0.165	doi: 10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	G	A	rs157580	chr19:44892009	SNP	Intrón	LOF	-	2.79× 10−17	0.374	0.111	0.451	0.271	doi: 10.1371/journal.pone.0016616 [20]; doi: 10.1001/archneurol.2011.646 [29]; doi: 10.1016/j.exger.2017.10.020. [50]
	C	T	rs3852860	chr19:44879709	SNP	Intrón	LOF	-	2.4× 10−3	0.404	0.329	0.262	0.42	doi.org/10.1038/s41467-019-10945-z [52]
	G	T	rs11668861	chr19:44877713	SNP	Intrón	LOF	-	1.0× 10−3	0.46	0.481	0.248	0.41	doi.org/10.1038/s41467-019-10945-z [52]
TOMM40	C	T	rs157582	chr19:44892962	SNP	Intrón	LOF	1.6	3.26 × 10−6	0.237	0.486	0.204	0.319	doi: 10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	G	C	rs157583	chr19:44893416	SNP	Intrón	LOF	2.08	2.48 × 10−5	1.000	0.157	1.000	0.011	doi: 10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	A	G	rs8106922	chr19:44898409	SNP	Intrón	LOF	1.48	9.73 × 10−5	0.384	0.236	0.194	0.378	doi: 10.1001/archneurol.2011.646. [29]; doi: 10.1016/j.exger.2017.10.020. [31]
	C	T	rs1160985	chr19:44900155	SNP	Intrón	LOF	0.65	4.92 × 10−5	0.419	0.338	0.33	0.479	doi: 10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	G	A	rs10119	chr19:44903416	SNP	3 prime UTR	LOF	1.8	5.95 × 10−7	0.348	0.375	0.102	0.324	doi: 10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	A	G	rs2075650	chr19:44892362	SNP	Intrón	LOF	0.35	1.70 × 10−9	0.167	0.139	0.112	0.165	doi: 10.1001/archneurol.2011.646. [29]; doi: 10.1016/j.exger.2017.10.020. [50]
	T	C	rs71352238	chr19:44891079	SNP	Intrón	LOF	1.6	7.54 × 10−8	0.172	1.000	0.129	0.160	doi: 10.1016/j.exger.2017.10.020. [50]
APOC1	G	A	rs12721046	chr19:44917997	SNP	Intrón	LOF	-	1.2 × 10−10	0.187	1.000	0.121	0.085	doi: 10.1016/j.exger.2017.10.020. [50]; doi.org/10.1038/s41467-019-10945-z [52]
	C	G	rs12721051	chr19:44918903	SNP	Intrón	LOF	-	1.3 × 10−10	0.217	0.06	0.126	0.096	doi: 10.1016/j.exger.2017.10.020. [50]; doi.org/10.1038/s41467-019-10945-z [52]
	G	A	rs56131196	chr19:44919589	SNP	Regulatory Variant	LOF	-	2.4 × 10−10	0.217	0.153	0.126	0.101	doi: 10.1016/j.exger.2017.10.020. [50]; doi.org/10.1038/s41467-019-10945-z [52]
	G	A	rs445925	chr19:44912383	SNP	Intrón	LOF	1.57	3.02 × 10−4	0.096	0.282	0.117	0.101	doi: 10.1001/archneurol.2011.646. [31]
	A	G	rs4420638	chr19:44919689	SNP	Regulatory Variant	LOF	0.23	1.07 × 10−14	0.217	0.153	0.126	0.101	doi: 10.1001/archneurol.2011.646 [50]; doi: 10.1016/j.exger.2017.10.020. [50]; doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.005. [52]
CLU	T	C	rs1532278	chr8:27608798	SNP	Intrón	LOF	0.89 (0.85, 0.93)	8.3×10−8	0.369	0.148	0.194	0.372	doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1491. [31]
	T	C	rs2279590	chr8:27598736	SNP	Intrón	LOF	0.87 (0.83–0.92)	9.2 × 10−8	0.389	0.037	0.189	0.362	doi: 10.1016/j.neurobiolang.201015. [23]; doi: 10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	T	C	rs11136000	chr8:27607002	SNP	Intrón	LOF	0.86 (0.82–0.91)	2.0 × 10−8	0.369	0.403	0.199	0.388	doi: 10.1371/journal.pone.0016616 [11; doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.015 [23]; doi: 10.1001/archneurol. [28]; doi: 10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	C	G	rs9331888	chr8:27611345	SNP	5 prime UTR	LOF	1.15 (1.09–1.22)	1.4 × 10−7	0.293	0.148	0.476	0.399	doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.015 [23]; doi: 10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	G	A	rs561655	chr11:86089237	SNP	Intergenic Variant	LOF	0.87 (0.84, 0.91)	7.0×10−11	0.379	0.106	0.485	0.324	doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1491. [31]
PICALM	A	G	rs10792832	chr11:86156833	SNP	Regulatory Variant	LOF	0.87 (0.85–0.89)	9.3 × 10−26	0.434	0.042	0.461	0.324	doi.org/10.1038/ng.2802 [26]; doi:10.1002/alz.12099. [42]
	A	T	rs541458	chr11:86077309	SNP	Regulatory Variant	LOF	0.87 (0.83–0.91)	3.48×10−9	0.348	0.19	0.456	0.324	doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.015 [23]; doi: 10.1001/archneurol. [28]
	T	C	rs3851179	chr11:86157598	SNP	Regulatory Variant	LOF	0.87 (0.84–0.91)	3.16 × 10−12	0.429	0.046	0.456	0.314	doi: 10.1371/journal.pone.0016616 [20]; doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.015 [23]; doi: 10.1001/archneurol [28]; doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]; doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1491. [31]
	T	C	rs17148827	chr11:86142965	SNP	Intergenic Variant	LOF	2.01 (1.19–3.40)	8.9 × 10−3	1.000	0.056	1.000	1.000	doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	T	A	rs12795381	chr11:85993023	SNP	Intrón	LOF	0.49 (0.29–0.84)	8.6 × 10−3	0.131	0.005	0.039	0.096	doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]

CR1	A	G	rs6701713	chr1:207612944	SNP	Intrón	LOF	1.16 (1.11, 1.22)	4.6×10−10	0.278	0.444	0.335	0.074	doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1491. [31]
	A	G	rs6656401	chr1:207518704	SNP	Intrón	LOF	1.20 (1.13–1.28)	7.9 × 10−9	0.263	1.000	0.039	0.053	doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.015 [37]; doi.org/10.1038/ng.2802 [26]; doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]; doi: 10.1002/alz.12099. [42]
	A	C	rs3818361	chr1:207611623	SNP	Intrón	LOF	1.18 (1.11–1.25)	1.4 × 10−7	0.278	0.444	0.335	0.08	doi: 10.1371/journal.pone.0016616 [20]; doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.015 [23]; doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]
BIN1	G	A	rs7561528	chr2:127132061	SNP	Intergenic Variant	LOF	1.17 (1.13, 1.22)	4.2×10−14	0.328	0.208	0.121	0.266	doi: 10.1371/journal.pone.0016616 [20]; doi: 10.1001/archneurol [28]; doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1491. [31]
	A	G	rs744373	chr2:127137039	SNP	Regulatory Variant	LOF	1.15 (1.11–1.20)	1.59 × 10−11	0.298	0.444	0.33	0.33	doi: 10.1371/journal.pone.0016616 [20]; doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	C	T	rs11685593	chr2:127130545	SNP	Regulatory Variant	LOF	1.66 (1.13–2.45)	9.80 × 10−3	0.207	0.037	0.112	0.138	doi: 10.1001/archneurol [28]; doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	C	T	rs11691237	chr2:127084807	SNP	Intrón	LOF	1.52 (1.11–2.09)	9.80 × 10−3	0.253	0.074	0.121	0.165	doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	T	A	rs7585314	chr2:127204917	SNP	Intrón	LOF	0.75 (0.62–0.91)	3.0 × 10−3	0.293	0.366	0.107	0.186	doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	C	T	rs6733839	chr2:127135234	SNP	Intrón	LOF	1.18 (1.14–1.22)	5.7 × 10−24	0.399	0.389	0.422	0.457	doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]
CD2AP	A	G	rs10948363	chr6:47520026	SNP	Intrón	LOF	1.10 (1.07–1.13)	5.2 × 10−11	0.278	0.097	0.126	0.186	doi.org/10.1038/ng.2802 [26]; doi: 10.1002/alz.12099. [42]
	G	C	rs9349407	chr6:47485642	SNP	Intrón	LOF	1.11 (1.07–1.1)	8.6 × 10−9	0.278	0.111	0.126	0.186	doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]; doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1491. [31]
EPHA1	G	A	rs11771145	chr7:143413669	SNP	Intrón	LOF	0.90 (0.88–0.93)	1.1 × 10−13	0.348	0.407	0.437	0.383	doi.org/10.1038/ng.2802 [26]; doi: 10.1002/alz.12099. [42]
	T	C	rs11767557	chr7:143412046	SNP	Intrón	LOF	0.90 (0.86–0.93)	6.0 × 10−10	0.207	0.144	0.141	0.202	doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]; doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1491. [31]
	C	T	rs11762262	chr7:143410783	SNP	Intrón	LOF	1.27 (1.02–1.59)	3.40 × 10−2	0.207	0.222	0.141	0.207	doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	T	C	rs4595035	chr7:143444382	SNP	Intrón	LOF	1.25 (1.06–1.47)	9.40 × 10−3	0.399	0.454	0.126	0.245	doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]
MS4A	C	T	rs4938933	chr11:60266956	SNP	Intrón	LOF	0.88 (0.85–0.92)	1.7 × 10−9	0.465	0.282	0.262	0.362	doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]; doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1491. [31]
	T	G	rs610932	chr11:60171834	SNP	Intergenic Variant	LOF	0.90 (0.87–0.92)	1.8 × 10−14	0.480	0.421	0.335	0.319	doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	C	T	rs10792258	chr11:60254847	SNP	Intergenic Variant	LOF	0.79 (0.66–0.95)	1.0 × 10−2	0.217	0.356	0.296	0.197	doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]
ABCA7	G	A	rs4147914	chr19:1049270	SNP	Synonymous Variant	LOF	1.22 (1.10–1.35)	1.65 × 10−5	0.152	0.144	0.335	0.128	doi.org/10.1038/s41386-021-01258-1 [22]
	A	G	rs3752229	chr19:1041353	SNP	Acceptor Variant	LOF	1.25 (1.13–1.39)	5.81 × 10−6	0.071	1.000	0.286	0.037	doi.org/10.1038/s41386-021-01258-1 [22]
	G	C	rs3752246	chr19:1056493	SNP	Missense Variant	LOF	1.15 (1.09–1.21)	5.8 × 10−7	0.187	1.000	0.277	0.176	doi.org/10.1038/s41386-021-01258-1 [22]
	T	G	rs3764650	chr19:1046521	SNP	Intrón	LOF	1.23 (1.18–1.30)	4.5 × 10−17	0.101	0.264	0.267	0.085	doi.org/10.1038/s41386-021-01258-1 [22]; doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	A	G	rs3764647	chr19:1044713	SNP	Missense Variant	LOF	1.32 (1.07–1.63)	8.70 × 10−3	0.045	0.236	0.092	0.021	doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]
	G	T	rs150594667	chr19:1056150	SNP	Synonymous Variant	LOF	1.98 (1.38–2.83)	5.03 × 10−7	1.000	1.000	0.015	1.000	doi.org/10.1038/s41386-021-01258-1 [22]
CD33	C	A	rs3865444	chr19:51224706	SNP	Regulatory Variant	LOF	0.91 (0.88–0.93)	1.6 × 10−9	0.318	0.009	0.18	0.383	doi.org/10.1038/ng.2802 [26]; doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]; doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1491. [31]; doi: 10.1002/alz.12099. [42]
	A	G	rs10419982	chr19:51293865	SNP	Regulatory Variant	LOF	1.38 (1.15–1.65)	5.40 × 10−4	0.419	0.366	0.417	0.452	doi:10.1001/archneurol.2011.646. [29]
TREM2	C	T	rs75932628	chr6:41161514	SNP	Missense Variant	LOF	11.8(5.0–29.1)	4.56 × 10−12	0.010	1.000	1.000	0.016	doi.org/10.1038/s41398-021-01283-4 [18]; doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.005. [51]
CASP7	A	C	rs116437863	chr10:113729418	SNP	Missense Variant	LOF	19.6(5.6–68.2)	2.44 × 10−10	0.005	1.000	1.000	1.000	doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.005. [51]
KCNK13	C	T	rs112153420	chr14:90184892	SNP	Synonymous Variant	LOF	4.8(2.4–9.3)	1.55 × 10−7	1.000	1.000	0.010	0.005	doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.005. [51]
HOXB2	T	A	rs183316427	chr17:48543363	SNP	Missense Variant	LOF	5.1(2.6–10.2)	7.63 × 10−8	0.01	1.000	1.000	1.000	doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.005. [51]
ZNF333	G	A	rs1402752	chr3:44645808	SNP	Intrón	LOF	1.48 (1.18–1.85)	1.50 × 10−2	0.111	0.148	0.112	0.191	doi: 10.1001/archneurol. [28]
	C	T	rs79724046	chr19:14718731	SNP	Synonymous Variant	LOF	8.8(3.4–22.0)	1.28 × 10−7	1.000	0.106	1.000	0.011	doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.005. [51]

SCN4A	G	A	rs73992419	chr17:63949463	SNP	Synonymous Variant	LOF	48.2(9.1–242.1)	6.30 × 10−14	1.000	0.144	0.005	0.016	doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.005. [51]
KANSL3	C	T	rs34406082	chr2:96604358	SNP	Missense Variant	LOF	47.7(6.6–366.3)	6.40 × 10−8	1.000	0.083	1.000	0.021	doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.005. [51]
TMEM87A	AGAAGAA	AGAA	rs550307753	chr15:42273355	SNP	Inframe Variant	LOF	36.9(7.4–232.6)	2.79 × 10−7	1.000	1.000	1.000	0.005	doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.005. [51]
APOE														doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8 [12]; doi.org/10.1038/s41398-021-01263-4 [18]; doi.org/10.1038/s41386-021-01258-1 [22]; doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8 [31]; doi: 10.1016/j.exger.2017.10.020. [50]; doi.org/10.1038/s41467-019-10945-z [52]
	T	C	rs429358	chr19:44908684	SNP	Missense Variant	LOF	5.71 (3.66–8.93)	1.07 × 10−83	0.177	0.236	0.102	0.154	
	T	G	rs405509	chr19:44905579	SNP	Regulatory Variant	LOF	1.7	1.50 × 10−20	0.49	0.231	0.316	0.463	doi: 10.1016/j.exger.2017.10.020. [50]
TNS3	C	G	rs700753	chr7:46714086	SNP	Intrón	LOF	1.01 (0.98–1.04)	5.10 × 10−1	0.303	0.370	0.165	0.463	doi: 10.1212/WNL.0000000000004854. [47]
GCKR	T	C	rs780093	chr2:27519736	SNP	Intrón	LOF	1.00 (0.97–1.04)	7.80 × 10−1	0.409	0.097	0.408	0.436	doi: 10.1212/WNL.0000000000004854. [47]
IGF1	T	C	rs978458	chr12:102408461	SNP	Intrón	LOF	0.99 (0.96–1.03)	6.30 × 10−1	0.232	0.333	0.432	0.229	doi: 10.1212/WNL.0000000000004854. [47]
FOXO3	G	A	rs2153960	chr6:108666981	SNP	Intrón	LOF	1.04 (1.01–1.08)	2.0 × 10−2	0.273	0.023	0.199	0.330	doi: 10.1212/WNL.0000000000004854. [47]
ASXL2	C	G	rs934073	chr2:25714296	SNP	Intergenic Variant	LOF	1.01 (0.98–1.05)	5.10 × 10−1	0.273	0.435	0.087	0.234	doi: 10.1212/WNL.0000000000004854. [47]
NUBP2	C	G	rs1065656	chr16:1788835	SNP	Missense Variant	LOF	1.00 (0.96–1.03)	8.70 × 10−1	0.354	0.167	0.425	0.314	doi: 10.1212/WNL.0000000000004854. [47]
GHSR	G	A	rs509035	chr3:172445659	SNP	Intrón	LOF	1.00 (0.97–1.03)	9.0 × 10−1	0.308	0.032	0.476	0.25	doi: 10.1212/WNL.0000000000004854. [47]
SORCS2	A	G	rs11722747	chr4:7312316	SNP	Intrón	LOF	-	4.84 × 10−2	0.116	0.301	0.427	0.186	doi:10.1001/archneurol.2010.346. [39]
	C	T	rs4689707	chr4:7324472	SNP	Intrón	LOF	-	4.34 × 10−2	0.121	0.028	0.257	0.213	doi:10.1001/archneurol.2010.346. [39]
	A	G	rs3864203	chr4:7326689	SNP	Intrón	LOF	-	3.64 × 10−2	0.258	0.074	0.18	0.468	doi:10.1001/archneurol.2010.346. [39]
	T	C	rs7665496	chr4:7327007	SNP	Intrón	LOF	-	1.18 × 10−2	0.086	0.134	0.175	0.074	doi:10.1001/archneurol.2010.346. [39]
	T	G	rs4234798	chr4:7218206	SNP	Intrón	LOF	1.00 (0.97–1.03)	9.0 × 10−1	0.429	0.241	0.349	0.33	doi:10.1001/archneurol.2010.346. [39]
PRKD3	G	A	rs876461	chr2:37288815	SNP	Intrón	LOF	1.07 (1.04–1.09)	9.14 × 10−7	0.146	0.079	0.204	0.154	doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8 [12]
SHARPIN	G	A	rs34674752	chr8:144099319	SNP	Intrón	LOF	1.11 (1.06–1.16)	4.02 × 10−6	0.066	1.000	0.005	0.021	doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8 [12]
	G	A	rs34173062	chr8:144103704	SNP	Missense Variant	LOF	1.16 (1.11–1.21)	1.33 × 10−11	0.086	1.000	1.000	0.048	doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8 [12]
PLCG2	T	C	rs3935877	chr16:81867248	SNP	Intrón	LOF	0.92 (0.90–0.95)	1.12 × 10−7	0.101	0.440	1.000	0.122	doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8 [12]
	A	G	rs12444183	chr16:81739604	SNP	Transcript Variant	LOF	0.95 (0.93–0.97)	1.48 × 10−8	0.394	0.185	0.223	0.362	doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8 [12]
CHRNE	C	A	rs72835061	chr17:4902142	SNP	Intrón	LOF	1.09 (1.06–1.12)	3.92 × 10−9	0.081	0.079	0.034	0.08	doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8 [12]
APP	C	G	rs459543	chr21:26170731	SNP	Intrón		0.96(0.85–1.10)	6.79 × 10−1	0.015	0.213	0.214	0.048	doi: 10.1111/cns.13987 [49]
	A	G	rs45513597	chr21:25881781	SNP	Intrón	LOF	0.99(0.82–1.49)	4.99 × 10−1	1.000	0.005	0.019	1.000	doi: 10.1111/cns.13987 [49]
	C	T	rs2154481	chr21:26101558	SNP	Intrón	LOF	0.95 (0.93–0.96)	9.26 × 10−10	0.495	0.019	0.456	0.309	doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8 [12]
HS3ST1	T	C	rs4351014	chr4:11025995	SNP	Intergenic Variant	LOF	0.94 (0.92–0.96)	5.37 × 10−10	0.273	0.352	0.238	0.319	doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8 12]
IL34	C	A	rs4985556	chr16:70660097	SNP	Intergenic Variant	LOF	1.08 (1.05–1.11)	2.28 × 10−8	0.096	1.000	0.053	0.037	doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8 [12]
IDE	G	GG	rs5786996	chr10:92452779	SNP	3 prime UTR	LOF	0.77 (0.62–0.95)	2.0 × 10−2	0.051	1.000	0.044	0.048	doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8 [12]; doi: 10.1212/WNL.0000000000004854. [47]
	TATAT	TAT	rs5786997	chr10:92453330	SNP	3 prime UTR	LOF	0.96 (0.84–1.09)	5.20 × 10−1	0.081	1.000	0.005	0.080	doi: 10.1371/journal.pone.0008764. [9]
	C	T	rs4646957	chr10:92470155	SNP	Intrón	LOF	0.98 (0.90–1.07)	6.70 × 10−1	0.414	0.250	0.282	0.468	doi: 10.1371/journal.pone.0008764. [9]
	C	T	rs6583817	chr10:92487490	SNP	Intrón	LOF	0.87 (0.78–0.99)	3.0 × 10−2	0.126	0.310	0.160	0.186	doi: 10.1371/journal.pone.0008764. [9]
	A	G	rs17875327	chr10:92515052	SNP	splice polypyrimidine	LOF	0.97 (0.84–1.10)	6.10 × 10−1	0.126	1.000	0.005	0.069	doi: 10.1371/journal.pone.0008764. [9]
	A	G	rs4646955	chr10:92534534	SNP	Intrón	LOF	1.07 (0.98–1.17)	1.40 × 10−1	0.313	0.074	0.068	0.202	doi: 10.1371/journal.pone.0008764. [9]
	G	A	rs17107721	chr10:92538743	SNP	Intrón	LOF	0.88 (0.73–1.06)	1.80 × 10−1	0.040	0.042	1.000	0.048	doi: 10.1371/journal.pone.0008764. [9]
	T	C	rs11187061	chr10:92545652	SNP	Intrón	LOF	1.07 (0.96–1.18)	2.0 × 10−1	0.177	0.060	0.083	0.160	doi: 10.1371/journal.pone.0008764. [9]
CDKL1	C	T	rs61981931	chr14:50390164	SNP	Intrón	LOF	-	4.58 × 10−2	0.081	1.000	1.000	0.021	doi.org/10.1038/s41398-021-01263-4 [18]
NSF	G	A	rs199533	chr17:46751565	SNP	Synonymous Variant	LOF	-	1.89 × 10−1	0.197	1.000	1.000	0.176	doi.org/10.1038/s41398-021-01263-4 [18]
CST9	G	A	rs2983640	chr20:23605723	SNP	Missense Variant	LOF	-	8.78 × 10−1	0.384	0.079	0.383	0.436	doi.org/10.1038/s41398-021-01263-4 [18]
NOTCH1	C	A	rs79782048	chr9:136514637	SNP	Missense Variant	LOF	-	1.41 × 10−5	0.005	1.000	1.000	1.000	doi.org/10.1038/s41398-021-01263-4 [18]

ERN1	G	A	rs56201815	chr17:64064056	SNP	Synonymous Variant	LOF	-	3.54× 10−3	0.005	1.000	1.000	1.000	doi.org/10.1038/s41398-021-01263-4 [18]
COX5B	C	T	rs1800649	chr2:97648394	SNP	Intergenic Variant	LOF	1.058	5.91 × 10−1	0.419	0.111	0.354	0.420	doi.org/10.1038/s41386-018-0144-3 [5]
COX7C	A	G	rs13177204	chr5:86620217	SNP	Intrón	LOF	0.999	9.96 × 10−1	0.025	1.000	0.243	0.021	doi.org/10.1038/s41386-018-0144-3 [5]
NDUFA4	T	C	rs12671052	chr7:10933046	SNP	3 prime UTR	LOF	0.773	7.60 × 10−2	0.005	0.139	0.180	0.021	doi.org/10.1038/s41386-018-0144-3 [5]
	G	A	rs12667441	chr7:10936430	SNP	Intrón	LOF	0.77	7.20 × 10−2	0.005	0.130	0.175	0.016	doi.org/10.1038/s41386-018-0144-3 [5]
COX6C	T	C	rs4626565	chr8:99878314	SNP	Intrón	LOF	0.725	2.70 × 10−2	0.187	0.477	0.155	0.128	doi.org/10.1038/s41386-018-0144-3 [5]
	G	A	rs1130569	chr8:99887565	SNP	Synonymous Variant	LOF	0.721	2.40 × 10−2	0.187	0.417	0.155	0.133	doi.org/10.1038/s41386-018-0144-3 [5]
SURF1	C	G	rs72619327	chr9:133352593	SNP	Missense Variant	LOF	1.261	8.70 × 10−2	1.000	1.000	0.180	1.000	doi.org/10.1038/s41386-018-0144-3 [5]
	T	C	rs571549	chr9:133354358	SNP	Intrón	LOF	1.111	3.30 × 10−1	0.455	0.463	0.277	0.426	doi.org/10.1038/s41386-018-0144-3 [5]
COX10	T	A	rs9891988	chr17:14121162	SNP	Intrón	LOF	0.816	4.50 × 10−2	0.480	0.477	0.466	0.447	doi.org/10.1038/s41386-018-0144-3 [5]
	A	G	rs2530377	chr17:14164443	SNP	Intrón	LOF	0.790	2.50 × 10−2	0.379	0.449	0.350	0.362	doi.org/10.1038/s41386-018-0144-3 [5]
	T	C	rs11078233	chr17:14207535	SNP	3 prime UTR	LOF	1.165	1.34 × 10−1	0.167	0.106	0.383	0.128	doi.org/10.1038/s41386-018-0144-3 [5]
COX6B1	G	A	rs10420252	chr19:35648270	SNP	Missense Variant	LOF	0.814	1.55 × 10−1	0.081	0.106	0.155	0.165	doi.org/10.1038/s41386-018-0144-3 [5]
STUM	C	T	rs7525939	chr1:226568270	SNP	Intrón	LOF	0.58 (0.46–0.73)	1.41 × 10−4	0.071	0.468	0.126	0.069	doi: 10.1001/archneurol. [28]
HPCAL1	A	G	rs4669573	chr2:10338810	SNP	Intrón	LOF	1.42 (1.19–1.68)	1.18 × 10−3	0.374	0.231	0.267	0.309	doi: 10.1001/archneurol. [28]
	A	G	rs10197851	chr2:10345283	SNP	Intrón	LOF	0.71 (0.60–0.84)	2.21 × 10−3	0.414	0.162	0.257	0.356	doi: 10.1001/archneurol. [28]
LINC02006	G	A	rs11711889	chr3:153652877	SNP	Intrón	LOF	0.49 (0.36–0.67)	1.65 × 10−4	0.141	1.000	0.282	0.117	doi: 10.1001/archneurol. [28]
DGKB	C	A	rs1117750	chr7:14848793	SNP	Intrón	LOF	1.87 (1.41–2.47)	1.92 × 10−4	0.040	0.343	0.301	0.037	doi: 10.1001/archneurol. [28]
CSMD1	A	G	rs11786902	chr8:4543602	SNP	Intrón	LOF	0.69 (0.57–0.83)	3.11 × 10−3	0.369	0.111	0.466	0.282	doi: 10.1001/archneurol. [28]
NALCN	G	A	rs11617026	chr13:101393128	SNP	Intrón	LOF	0.54 (0.37–0.78)	1.99 × 10−2	0.056	1.000	0.005	0.048	doi: 10.1001/archneurol. [28]
SIRPB3P	T	C	rs6135782	chr20:1723468	SNP	Intergenic Variant	LOF	0.50 (0.37–0.68)	1.58 × 10−4	0.146	0.148	0.097	0.106	doi: 10.1001/archneurol. [28]
SORL1	G	A	rs7946599	chr11:121552931	SNP	Intrón	LOF	-	9.66 × 10−6	0.030	0.056	0.068	0.011	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	G	A	rs2298814	chr11:121554173	SNP	Intrón	LOF	-	3.76 × 10−6	0.030	0.046	0.058	0.011	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	G	A	rs6589885	chr11:121555333	SNP	Intrón	LOF	-	2.57 × 10−6	0.030	0.046	0.068	0.011	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	T	A	rs7131432	chr11:121556161	SNP	Intrón	LOF	-	2.57 × 10−6	0.030	0.046	0.058	0.011	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	T	C	rs720099	chr11:121563084	SNP	Intrón	LOF	-	2.51 × 10−6	0.030	0.060	0.039	0.011	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	T	C	rs11218342	chr11:121563719	SNP	Intrón	LOF	-	2.60 × 10−6	0.030	0.056	0.039	0.011	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	T	C	rs11218343	chr11:121564878	SNP	Intrón	LOF	-	2.72 × 10−6	0.040	0.065	0.311	0.048	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
SORCS1	T	G	rs12258738	chr10:106798187	SNP	Intrón	LOF	-	3.03 × 10−2	0.010	0.065	0.083	0.037	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	G	T	rs12248379	chr10:106802250	SNP	Intrón	LOF	-	3.06 × 10−3	0.172	0.032	0.301	0.144	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	T	G	rs17121613	chr10:106803358	SNP	Intrón	LOF	-	1.1 × 10−2	0.116	0.042	0.291	0.128	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	T	C	rs4917491	chr10:106890416	SNP	Intrón	LOF	-	4.46 × 10−2	0.343	0.088	0.393	0.388	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	T	C	rs7076579	chr10:106893409	SNP	Intrón	LOF	-	4.72 × 10−2	0.348	0.398	0.447	0.415	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
SORCS3	G	A	rs12249460	chr10:104845682	SNP	Intrón	LOF	-	2.0 × 10−2	0.030	0.319	0.092	0.059	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	G	A	rs6584629	chr10:104848677	SNP	Intrón	LOF	-	2.30 × 10−2	0.030	0.361	0.092	0.059	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	C	T	rs12259189	chr10:104855629	SNP	Intrón	LOF	-	3.36 × 10−2	0.030	0.426	0.092	0.069	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	G	A	rs3976793	chr10:104856978	SNP	Intrón	LOF	-	3.43 × 10−2	0.030	0.426	0.092	0.069	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	C	G	rs12262245	chr10:104861946	SNP	Intrón	LOF	-	4.09 × 10−2	0.030	0.333	0.117	0.059	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
	A	C	rs7086583	chr10:104862251	SNP	Intrón	LOF	-	4.34 × 10−2	0.030	0.333	0.117	0.059	doi: 10.1038/tp.2013.13. [36]
ADGRB3	G	T	rs10485435	chr6:68905723	SNP	Intrón	LOF	-	6.14 × 10−7	0.379	0.134	0.146	0.340	doi: 10.1371/journal.pone.0016616 [20]
COL19A1	G	A	rs2502562	chr6:69884522	SNP	Intrón	LOF	-	1.57 × 10−6	0.126	0.130	1.000	0.133	doi: 10.1371/journal.pone.0016616 [20]
ADCY2	G	A	rs252546	chr5:7478801	SNP	Intrón	LOF	-	8.30 × 10−6	0.177	0.005	0.194	0.128	doi: 10.1371/journal.pone.0016616 [20]
ANO3	G	A	rs4497357	chr11:26640999	SNP	Intrón	LOF	-	8.52 × 10−6	0.414	0.190	0.388	0.319	doi: 10.1371/journal.pone.0016616 [20]
EDEM1	G	A	rs168193	chr3:5260392	SNP	Regulatory Variant	LOF	0.79 (0.72-0.87)	8.9 × 10−7	0.045	0.315	0.01	0.106	doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3536. [25]
ALCAM	A	C	rs2633682	chr3:104690364	SNP	Intrón	LOF	0.78 (0.71-0.86)	9.3 × 10−7	0.404	0.407	0.146	0.335	doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3536. [25]

GPC6	T	C	rs9516245	chr13:93507547	SNP	Intrón	LOF	1.61 (1.32-1.96)	2.5 × 10−6	0.192	0.009	0.019	0.074	doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3536. [25]
VRK3	A	G	rs3745495	chr19:50021075	SNP	Intrón	LOF	1.32 (1.17-1.48)	7.4 × 10−6	0.202	0.093	0.121	0.160	doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3536. [25]
SIPA1L2	A	T	rs115684722	chr1:232240417	SNP	Intergenic Variant	LOF	12.6 (4.66-34.4)	6.3 × 10−7	0.030	0.005	0.010	0.005	doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3536. [25]
WDR70	C	T	rs184179037	chr5:37483838	SNP	Intrón	LOF	5.00 (2.27-9.18)	1.8 × 10−7	0.035	1.000	0.010	0.011	doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3536. [25]
API5	T	G	rs569584007	chr11:43145292	SNP	Intrón	LOF	3.06 (1.26-7.40)	0 .013	1.000	0.005	1.000	1.000	doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3536. [25]
ACER3	A	G	rs115816806	chr11:76830796	SNP	Regulatory Variant	LOF	4.71 (2.15-10.3)	1.0 × 10−4	1.000	0.009	1.000	0.005	doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3536. [25]
RBFOX1	G	A	rs79537509	chr16:8238399	SNP	Intergenic Variant	LOF	3.85 (2.22-6.67)	1.5 × 10−6	0.025	1.000	0.010	0.021	doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3536. [25]
PSEN2	T	C	rs11405	chr1:226881976	SNP	Synonimous variant	LOF	0.87 (0.80–0.97)	1.73 × 10−2	0.187	0.167	0.481	0.293	doi:10.1111/cns.13987 [49]
	C	T	rs1046240	chr1:226883824	SNP	Synonimous variant	LOF	1.09 (1.00–1.23)	4.23 × 10−2	0.399	0.333	0.330	0.500	doi:10.1111/cns.13987 [49]
	C	T	rs75733498	chr1:226890108	SNP	Synonimous variant	LOF	1.07 (0.85–1.24)	7.76 × 10−1	1.000	1.000	0.078	0.027	doi:10.1111/cns.13987 [49]
PSEN1	C	G	rs63749824	chr14:73637653	SNP	Missense Variant	LOF	3.02 (2.08–3.06)	1.8 × 10−7	0.000	0.000	0.000	0.000	doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3536. [25]

Abreviaturas: SNP= polimorfismo de nucleótido único; LOF= Loss of Function; OR= Odds Ratio

En la tabla 5 se describen los genes y las variantes genéticas identificadas en los 22 artículos seleccionados. En dicha tabla se evidencian 74 genes y 155 variantes genéticas tipo “Polimorfismo de Nucleótido Simple” (SNP, por sus siglas en inglés) entre los cuales se identificaron 97 variantes intrónicas, 7 variantes 3’ UTR, 12 variantes reguladoras, 15 variantes intergénicas, 8 variantes sinónimas, 2 variantes de splicing y 14 variantes de mutación con cambio de sentido. Cada variante comprende su respectivo OR (Odds Ratio) con su intervalo de confianza (95% CI), un p-value, y sus frecuencias alélicas en poblaciones de diferente origen etnico, según los datos del proyecto 1000 Genomas. Las poblaciones de las cuales se obtuvieron las frecuencias alélicas fueron aquellas que se han identificado por estudios poblacionales previos como “parentales” de las poblaciones mestizas actuales en Latinoamérica tales como caucásicos (CEU), africanos (YRI), chinos han de Beijing (CHB) en representación de las poblaciones amerindias de América Latina. También se consignaron en la tabla las frecuencias alélicas de la población mestiza colombiana (CLM).

Genes y variantes genéticas

Se pueden evidenciar 74 genes en los 22 artículos seleccionados mediante la revisión sistemática, donde se encontraron 155 variantes genéticas tipo SNP (100%) entre los cuales se identificaron 97 variantes intrónicas (62.58%), 7 variantes 3' UTR (4.52%), 12 variantes reguladoras (7.74%), 15 variantes intergénicas (9.68%), 8 variantes sinónimas (5.16%), 14 variantes de mutación con cambio de sentido (9.03%), y 2 variantes de splicing (1.25%). También, la tabla 5 indica que las 155 variante genéticas son de tipo LOF, es decir, alelos de perdida de función. 6 de estas variantes se encuentran en el gen PVRL2, 7 en el gen TOMM40, 5 en APOC1, 5 en CLU, 5 en el gen PICALM, 3 en CR1, 6 en BIN1, 2 en CD2AP, 4 en EPHA1, 3 en el gen MS4A, 6 en ABCA7, 2 en CD33, 1 en TREM2, 1 en CASP7, 1 en el gen KCNK13¸1 en HOXB2, 1 en ZNF333, 1 en SCN4A¸1 en KANSL3, 1 en TMEM87A, 2 en el gen APOE, 1 en TNS3, 1 en GCKR, 1 variante en el gen IGF1, 1 en FOXO3, 1 en el gen ASXL2, 1 en NUBP2, 1 en el gen GHSR, 5 variantes en el gen SORCS2, 1 en PRKD3¸2 en SHARPIN, 2 en PLCG2, 1 en CHRNE, 3 en el gen APP, 1 en HS3ST1, 1 en IL34, 8 variantes genéticas en el gen IDE, 1 en CDKL1, 1 en NSF, 1 en el gen CST9, 1 en NOTCH1, 1 en ERN1, 1 en COX5B, 1 en el gen COX7C, 2 en el gen NDUFA4, 2 en COX6C, 2 en SURF1, 3 variantes en el gen COX10, 1 en COX6B1, 1 en STUM, 2 en HPCAL1, 1 en LINC02006¸1 en DGKB¸1 en CSMD1, 1 en NALCN, 1 en SIRPB3P, 7 variantes en el gen SORL1, 5 en el gen SORCS1, 6 en el gen SORCS3, 1 en ADGRB3, 1 en COL19A1, 1 en ADCY2, 1 en ANO3¸1 en EDEM1, 1 en el gen ALCAM, 1 en GPC6, 1 en VRK3¸1 en SIPA1L2¸1 en WDR70¸1 en el genAPI5, 1 en ACER3, 1 en el gen RBFOX1 y 3 variantes en el gen PSEN2. Teniendo en cuenta los fenotipos en la EA a los cuales se vinculan cada uno de estos genes se logra evidenciar que PVRL2, TOMM40, APOC1, y APOE se han visto ampliamente vinculados por estudios funcionales con alteraciones de la función cognitiva y la demencia en EA (Liu et al., 2018; Liang et al., 2022; Chen et al., 2022; Chen et al., 2023); CLU, MS4A, ABCA7 y PICALM están involucrados en el metabolismo lipídico y la endocitosis (Ruisch et al., 2024); el gen CR1 contribuye en la respuesta inmune y la eliminación del péptido beta amiloide, mientras que genes como BIN1, CD2AP y EPHA1 son esenciales para la función sináptica y la salud neuronal (Ruisch et al., 2024); CD33, TREM2, y CASP7 juegan un rol fundamental a la respuesta inmune y apoptosis (Ruisch et al., 2024); el gen IDE está involucrado en la señalización de insulina y su participación en la EA (Ruisch et al., 2024); SORL1 y SORCS1 son importantes para el tráfico de proteínas precursoras amiloide, afectando la producción de beta amiloide (Ruisch et al., 2024); y PSEN1 y PSEN2 son claves en la producción de proteína amiloide (Gaël. 2024).

De esta lista de genes se destacan por su recurrente asociación en los estudios revisados aquellos como APP, APOE, PSEN1 y PSEN2 en la EA. En el caso del gen APP, este codifica la proteína precursora amiloide, la cual desempeñan roles importantes en la membrana neuronal, como el crecimiento de neuritas, la adhesión neuronal, la formación de axones y la regulación de la transcripción. La proteína APP es procesada por las enzimas secretasas, produciendo los fragmentos amiloide-β (Aβ), entre los cuales Aβ42 está fuertemente asociado con la enfermedad de Alzheimer (EA). Este péptido se genera principalmente a partir de cortes realizados por la β-secretasa y γ-secretasa, lo que da lugar a diferentes isoformas como Aβ40 y Aβ42, con Aβ42 siendo más neurotóxico (Bekris et al., 2010; Baumkotter et al., 2014). De acuerdo con Bekris et al., 2010 las mutaciones en los sitios de corte de las secretasas, o en el dominio transmembrana de la APP, están relacionadas con casos de Alzheimer familiar de

inicio temprano (EOFAD), que representan entre el 10% y el 15% de los casos de EA. Estas mutaciones alteran el procesamiento de APP, favoreciendo la producción de Aβ42, lo que contribuye a la patología de la enfermedad (Sirisi et al., 2024; Thirumalai et al., 2024). En el caso del gen APOE, localizado en el cromosoma 19q13.2, codifica una proteína de 299 aminoácidos y está compuesto por tres alelos principales (ε2, ε3 y ε4), definidos por las variantes rs429358 y rs7412. Estas isoformas de APOE (E2, E3 y E4) tienen distintas capacidades para formar una globulina fusionada, lo que influye en sus efectos sobre diversas enfermedades, incluida la enfermedad de Alzheimer (EA). En particular, el alelo APOE ε4 está asociado con un mayor riesgo de desarrollar EA, especialmente en su forma de inicio temprano. La isoforma APOE ε4 muestra un cambio en su estructura que facilita su anclaje a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), en lugar de a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), como ocurre con APOE ε3 y ε2. Este cambio estructural contribuye a la toxicidad cerebral, en parte debido a la agregación de β-amiloide y la hiperfosforilación de tau, procesos que son más pronunciados en portadores de APOE ε4. Además, se ha observado que estos individuos tienen niveles más altos de colesterol total y LDL, lo que podría estar relacionado con la patogenia de la EA (Pozo et al., 2021; Raulin et al., 2022).

El gen PSEN1 se localiza en el cromosoma 14q24.2 y consta de 12 exones que codifican una proteína de 467 aminoácidos, la cual se proyecta entre 6 y 10 veces a través de la membrana. Las presenilinas (PSEN1, PSEN2) son componentes principales de los complejos de aspartil proteasa atípicos responsables del corte γ-secretasa de APP. Para la estabilidad y correcta actividad, el complejo γ-secretasa requiere de PSEN1, Nct, Aph-1 y PSEN2. Este complejo enzimático cliva proteínas transmembrana de tipo I, incluidas APP y Notch, que se encuentran en la región de la bicapa fosfolipídica de la membrana (Hutton et al., 1997; McGrath et al., 2002; LaVoie et al., 2003). Las mutaciones en PSEN1 representan la causa más frecuente de Alzheimer autosómico dominante de inicio temprano (EOFAD) representando del 18% al 50% de los casos. Las mutaciones en este gen infieren en el aumento de la proporción de Aβ42 a Aβ40, lo que genera un cambio funcional que disminuye la actividad enzimática de γ-secretasa. Dichas mutaciones causan formas más severas de Alzheimer, con un inicio que puede diversificarse a partir de los 30 años en el individuo (Bekris et al., 2010; Arber et al., 2021; Sapiens et al., 2022; Thirumalai et al., 2024).

Por último, PSEN2 se encuentra en el cromosoma 1 (1q42.13), tiene 12 exones y está organizado en 10 exones traducidos que codifica un péptido de 448 aminoácidos (Rogaev et al., 1995; Sherrington et al., 1997; Yu et al., 2001). Este gen se expresa en tejidos como el cerebro, donde se encuentra principalmente en las neuronas (Kovacs et al., 1995). Las mutaciones en PSEN2 han demostrado aumentar la proporción de Aβ42 respecto a Aβ40 (Aβ42/Aβ40) (Scheuner et al., 1996). En comparación con PSEN1, PSEN2 parece ser un productor menos eficiente de Aβ, lo que sugiere que los transcritos aberrantes de PSEN2 que carecen del exón 5 aumentan la tasa de producción de Aβ, mientras que las isoformas naturales sin los exones 3, 4 y 8 no afectan la producción del péptido (Grunberg et al., 1998, Sato et al., 2001). PSEN2 también se ve involucrado en el procesamiento de APP y las mutaciones como N141I y M239I pueden alterar la homeostasis de calcio y la autofagia celular, crucial para eliminar desechos y proteínas mal plegadas, además de la producción de beta-amiloide, contribuyendo a la formación de placas amiloides (Fedeli et al., 2019; Thirumalai et al., 2024). Esto quiere decir que no son genes aislados, sino que hacen parte de un sistema más complejo de interacción y regulación (Zhao et al., 2020).

Otros genes que se han visto vinculados con EA pero que fueron menos frecuentes durante la revisión sistemática son ABCA7 (ABCA7V1599M) y SORL1. Estos son menos comunes en las poblaciones europeas, pero parecen tener mayor relevancia en las poblaciones africanas y asiáticas. Esto se debe a que las variantes de ABCA7 comunes en estadounidenses negros han mostrado reducir los niveles de neuropéptido Y. En cuanto a SORL1, posee 8 es fundamental para el tráfico endosomal en las neuronas y ha sido asociado con el riesgo de Alzheimer a través de estudios de asociación genómica amplia (GWAS).

Esta diversidad sugiere que, aunque APOE, APP, PSEN1 y PSEN2 son genes claves en la EA, otros loci genéticos también desempeñan funciones importantes, según el origen étnico y geográfico (Szaruga et al., 2017; Mandujano, 2019; Rajan et al., 2021).

Bekris et al., 2010 señala que la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, con una edad de inicio antes de los 60 a 65 años, posee un modo de herencia autosómico dominante, en el cual se estima que el 20% al 70% de los casos están vinculados con una mutación en PSEN1, mientras que el 10% al 15% de los casos se asocian con mutaciones en APP y las mutaciones en PSEN2 son raras (1%). Se sugiere que el 60% de los pacientes con EOFAD tienen otro familiar afectado por la patología, sin embargo, el 40% restante de los pacientes puede carecer de antecedentes familiares. Por otro lado, si un padre de un paciente con EOFAD presenta un alelo mutante, el riesgo de que el hermano del paciente lo herede es mucho mayor (50%). Además, el hijo de un paciente con una mutación en los genes mencionados anteriormente (APP, PSEN1 o PSEN2), presenta un 50% de probabilidad de transmitir el alelo mutante a sus propios hijos.

Tabla 6. Variantes genéticas más relevantes con EA incluidas en la revisión.

Gen	**Gen en los artículos de la revisión**	**ID del gen**	**Rs ID**	**Variante genética**	**Tipo (efecto)**	**Relación con EA**
APP	Este gen fue nombrado 19 veces (86.36%) en los 22 artículos incluidos en la revisión sistemática.	351	rs63750847	Missense Variant	Alteran el procesamiento de APP, cambiando los niveles de Aβ42 en relación con otras isoformas de Aβ.	Las mutaciones en APP son una causa conocida de EA familiar de inicio temprano. Estas variantes aumentan la producción de Aβ, acelerando la formación de placas amiloides.

APOE	El gen APOE fue nombrado 20 veces (90.91%) dentro de los artículos implementados en la revisión	348	rs429358	Missense Variant	Causa un cambio de aminoácido que genera un puente salino entre arginina en la posición 61 y ácido glutámico en la posición 255. Esto altera la estructura de ApoE, influenciando su interacción con lipoproteínas.	La variante ε4 del gen APOE es el factor de riesgo genético más fuerte para la EA de inicio tardío. Esta variante se asocia con una mayor producción de Aβ y una menor eliminación de esta.
PSEN 1	Se nombró 9 veces (40.91%) el gen PSEN1 en los artículos de la revisión	5663	rs63749824	Missense Variant	Esta mutación cambia la alanina por valina en la posición 79, generando un incremento relativo en la proporción de los péptidos Aβ42 a Aβ40.	Las mutaciones en PSEN1 son otra causa conocida de EA familiar de inicio temprano.
PSEN 2	Este gen fue nombrado 15 veces (68.18%) dentro los artículos de la revisión sistemática	5664	rs11405	Synonimous variant	Produce un cambio en el codón (GCT a GCC), lo que altera la proporción de Aβ42 respecto a Aβ40.	Aunque es una variante sinónima, se ha asociado con un aumento del riesgo de EA, posiblemente al afectar la eficiencia del procesamiento de APP.

Abreviaturas: APP= Proteína Precursora de Amiloide; APOE= Apolipoproteína E; PSEN1= Presenilina 1; PSEN2= Presenilina 2.

La tabla 6 presenta un compendio de las variantes genéticas más significativas que se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer (EA), desde su influencia en la producción, procesamiento y acumulación de la proteína beta-amiloide. Se incluyen los 4 genes característicos de la patología (APP, APOE, PSEN1, PSEN2), número de identificación único asignado a cada gen en la base de datos del ncbi (National Center for Biotechnology Information, por sus siglas en inglés). Además, de 4 SNP de los cuales 3 son variantes de cambio de sentido y 1 variante sinónima; la descripción de la variante de las cuales rs63750847, rs429358, y rs63749824 implican un cambio en un aminoácido de la proteína, mientras que rs11405 no cambia el aminoácido, pero puede afectar otras propiedades de la proteína. Por último, el efecto que tiene la variante genética sobre la función de la proteína y la relación de ésta con EA.

La variante rs63750847 comprende un cambio de adenina por timina en la posición 673 del gen se ha vinculado con una reducción del riesgo de EA. De acuerdo con el estudio de Bamne et al., 2014 de caso-control con 1674 casos de Alzheimer de inicio tardío y 2644 controles, todos estadounidenses de origen blanco, no se encontró la variante A673T mientras que en poblaciones islandesas, reduce significativamente el riesgo EA en un 77% (OR=0.23; IC95%=0.08 – 0.72/ p=0.001). Este efecto protector se debe principalmente a que la mutación A673T reduce los niveles de la proteína precursora de amiloide beta soluble (sAPPβ) en el líquido cefalorraquídeo y en modelos celulares, lo que ayuda a prevenir la formación de placas amiloides. Esto sugiere que podría ser específica de poblaciones parentales de origen nórdicas, como islandeses, finlandeses, noruegos y suecos (Bamne et al., 2014)

En el caso de la variante rs429358 ubicada en el gen APOE, esta comprende ser un SNP el cual se ha visto ampliamente asociado con EA. De acuerdo con Bekris et al., 2010 la variante rs429358 causa un cambio de aminoácido que genera un puente salino entre arginina en la posición 61 y ácido glutámico en la posición 255 (SNPedia, S.F). Este cambio estructural provoca que la proteína se ancle a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en vez de a las de alta densidad (HDL), lo que podría influir en los efectos de la proteína en enfermedades, como la EA. En un estudio de Saunders et al., 1993 con 42 casos de Alzheimer y 42 controles de origen europeo, se encontró que esta variante era significativamente más prevalente en los casos (p=0,004). Los individuos con esta variante tenían un riesgo 3.7 veces mayor de desarrollar Alzheimer (OR=3.7; IC95%=1.97-6.94). Otro estudio por Farrer et al., 1997 con 598 pacientes y 982 controles de diversas poblaciones, incluidos europeos y afroamericanos, confirmó la asociación con un OR de 3.2 (IC95%=2.71-3.78) y una p-value significativo (p<0.0001). Naj et al., evaluando 14 conjuntos de datos de casos y controles, prospectivos y basados en familias, con información de 9162 participantes de raza/etnia blanca con EA lograron identificar al rs429358 como una variante de riesgo dado que quienes tenían la variante entre los casos presentaban un riesgo 3.02 veces más de Enfermedad de Alzheimer tardío (OR=3.02; IC95%=2.86-3.20). Por otro lado, Jiao et al., 2021 en su estudio caso-control de 3604 individuos de origen asiático lograron determinar la asociación de rs429358 con EA, ya que encontraron que la variante comprende una diferencia estadísticamente significativa entre los casos versus los controles ($p=1.82\times10^{-14}$), además, de que presentaban un riesgo 5.7 veces más de EA con respecto a los controles (OR=5.72; IC95%=3.66 – 8.93).

La variante rs63749824 ubicada en el gen PSEN1 comprende un cambio missense de citosina por timina en la posicion 236. Estudios caso control como el de Kunkle et al., 2017 donde

realizó secuenciación completa del exoma (WES) en 51 pacientes blancos no hispanos (NHW) con EA de inicio temprano (edad de inicio <65 años) y en 19 familias hispanas del Caribe previamente evaluadas como negativas, se encontró que esta variante juega un papel importante en la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. La herencia de esta variante de forma autosómica dominante sugiere que puede aparecer en múltiples generaciones familiares, con edades de inicio entre 53 a 78 años.

Por último, la variante rs11405 se ha visto asociada con EA en estudio como el realizado por Xiao et al., 2022 quienes evaluando 1150 pacientes con EA y 2403 controles pareados por edad y sexo en chinos han logrado identificar un vínculo entre rs11405 y la enfermedad. Ellos encontraron que el alelo T, menos frecuente se asoció de manera sugestiva con el riesgo de EA en pacientes y controles (p=0,011). rs11405 fue identificado de riesgo de acuerdo con el puntaje (OR=0.87; IC95%=0.80 - 0.97). De acuerdo con el estudio de Suzuki et al., 2016 utilizando la misma variante en población japonesa con 288 casos versus 105 controles, no lograron encontrar asociación entre esta variante y EA (OR=1.21; IC95%=0.84 - 1.71).

Parte 1.

Tabla 7. Variantes de acuerdo con los predictores, guía AMCG de Varsome y Franklin.

Genomic context		ID dbSNP	Predictors of variants								Predictors Uniprot variants
			PROVEAN		CADD PHRED		LRT Omega		MutationAssessor		Uniprot Variants
Exons variants	Missense V	rs429358	4.36	Neutral	13.75	Probably benign	0.149	Benign Moderate	-1.465	Neutral	Pathogenic
		rs63750847	-0.83	Bening	---	---	0.00002	Uncertain	0.460	Bening	VUS
		rs63749824	-3.64	Deleterious	---	---	0.000	Uncertain	2.330	Uncertain	Pathogenic
	synonym	rs11405	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Abreviaturas: VUS= Variant of Uncertain Significance; dbSNP= Single nucleotide polymorphism database.

Parte 2.

Tabla 7. Variantes de acuerdo con los predictores, guía AMCG de Varsome y Franklin.

Conservation predictors						Most common variant predictors			
GERP++		PhyloP		PhastCons		SIFT		PolyPhen2	
3.020	Preserved	0.121	Poorly preserved	0.019	Poorly preserved	1.000	Tolerated	0.000	Benign
5.500	Preserved	2.895	Preserved	1.000	Preserved	0.180	Bening	0.110	Benign
5.150	Preserved	7.653	Deleterious	1.000	Preserved	0.005	Deleterious	1.000	Deleterious
5.400	Preserved	-2.157	Poorly preserved	---	---	---	---	---	---

Abreviaturas: VUS= Variant of Uncertain Significance; dbSNP= Single nucleotide polymorphism database.

Parte 3.

Tabla 7. Variantes de acuerdo con los predictores, guía AMCG de Varsome y Franklin.

ACMG Classification/franklin/varsome				Conditions Associated		
Franklin		Varsome		Clin-Var	OMIN	Monarch
VUS	BP6	Benign	BA1,BP4, PS3, PM1	ng Interpretations Of Pathoneration, Alzheimer disease		Alzheimer Disease
VUS	PM2, PM5, BP6	Benign	BS1, BS2, BP4, BS3, PM1, PM5	Benign	Alzheimer Disease 1	Alzheimer Disease
Pathogenic	PS4, PP1, PS3, PM1, PP2, PM2, PP3	Pathogenic	PP3, PM1, PM5, PM2	Pathogenic	Alzheimer Disease 3	Alzheimer Disease
Benign	BA1, BS2, BP7, BP6	Like Benign	BP4, BP7, PM2	Benign	Alzheimer Disease 4	Alzheimer Disease

Abreviaturas: VUS= Variant of Uncertain Significance; dbSNP= Single nucleotide polymorphism database.

Las 4 variantes genéticas (tabla 7) se analizaron mediante las herramientas Franklin y Varsome, los cuales son software de predicción de patogenicidad. De acuerdo con estas dos plataformas, la variante rs63750847 del gen APP es VUS (Variante de significado incierto) en Franklin By Genoox de acuerdo con los criterios PM2 (Population Data), PM5 (Effect on Protein), BP6 (Reputable Source Data), mientras que en Varsome se caracteriza como benigna de acuerdo con los criterios BS1, BS2, BP4, BS3, PM1 y PM5. Por otro lado, de acuerdo con 2 de 12 predictores esta variante no es considerada como posiblemente patogénica, mientras que, las frecuencias alélicas de las poblaciones parentales no son muy significativas; la variante rs429358 del gen APOE es considerada VUS (Variante de significado incierto) en Franklin By Genoox de acuerdo con los criterios PP5 (pathogenic Strong), sin embargo, en Varsome se considera como benigna por los criterios BA1, BP4, PS3 y PM1. Con respecto a 3 de 12 predictores esta variante no es considerada patogénica, además, las frecuencias alélicas de la variante no presenta una diferencia significativa; en el gen PSEN1 la variante rs63749824 es considerada patógena (Variante de significado incierto) en Franklin By Genoox de acuerdo con los criterios PS4 (pathogenic Strong), PP1 (pathogenic Supporting), PS3 (pathogenic Supporting), PM1 (pathogenic Moderate), PP2 (pathogenic Supporting), PM2 (pathogenic Moderate), PP3 (pathogenic Moderate) y PP5 (pathogenic No Influence). Sin embargo, en Varsome se considera como posiblemente patogénica por los criterios PP3, PM1, PM5 y PM2. De acuerdo con 9 de los 12 predictores se considera como una variante patogénica, sin embargo, las frecuencias alélicas de poblaciones parentales no demuestra asociación significativa; por último, la variante genética rs11405 del gen PSEN2 es benigna en Franklin By Genoox de acuerdo con los criterios BA1 (benign stand alone), BS2 (benign Strong), BP7 (benign Supporting) y BP6 (benign Strong), mientras que en Varsome la variante se caracteriza como benigna de acuerdo con los criterios BP4, BP7 y PM2. Por otro lado, 1 de 12 predictores demuestran la falta de información existente de la variante, mientras que no presenta relevancia significativa acorde a las frecuencias alélicas de las poblaciones parentales.

Tabla 8. Contexto genético de las variantes de interés mediante VEP y wANNOVAR.

Annotation software	Chromosome	Location	ID dbSNP	Genomic context	Ref	Alt	Amino acid change	Nucleotide change position	Gen	Associated phenotype	proteina que codifica el gen	Codigo de la proteina
VEP	chr19	45411941	rs429358	Exon 4	T	C	Cys130Arg	c.T388C	APOE	AD	Apolipoprotein E	P02649
	chr21	27269932	rs63750847	Exon 16	C	T	Ala673Thr	c.2017G>A	APP	AD	Amyloid-beta precursor protein	P05067
	chr14	73637653	rs63749824	Exon 4	C	G	Ala79Gly	c.236C>G	PSEN1	AD3	Presenilin-1	P49768
	chr1	227069677	rs11405	Exon 4	T	A	Ala23=	c.69T>A	PSEN2	AD	Presenilin-2	P49810
wANNOVAR	chr19	45411941	rs429358	Exon 4	T	C	Cys130Arg	c.388T>C	APOE	AD	Apolipoprotein E	P02649
	chr21	27269932	rs63750847	Exon 16	C	T	Ala673Thr	c.2017G>A	APP	AD	Amyloid-beta precursor protein	P05067
	chr14	73637653	rs63749824	Exon 4	C	G	Ala79Gly	c.236C>G	PSEN1	AD3	Presenilin-1	P49768
	chr1	227069677	rs11405	Exon 4	T	A	Ala23=	c.69T>A	PSEN2	AD	Presenilin-2	P49810

Abreviaturas: VEP= Variant Effect Predictor; Ref= Reference; Alt= Alternative; AD= Alzheimer Disease; AD3= Alzheimer Disease type 3; chr= Chromosome

En la tabla 8 se puede evidenciar el contexto genómico de las 4 variantes de interés asociadas con la Enfermedad de Alzheimer (AD) mediante las herramientas VEP (Variant Effect Predictor) y wANNOVAR. Estas herramientas permitieron comparar las variantes genéticas, evaluando sus efectos sobre los cambios en los aminoácidos y en la posición de los nucleótidos, además de identificar las proteínas codificadas por cada gen y su correspondiente código de proteína.
De las 4 variantes, 3 de ellas (rs429358, rs63749824 y rs11405) se encuentran ubicadas y otra en el exón 16. Por otro lado, la comparación dentro de las 2 herramientas mencionadas anteriormente no presenta diferencia alguna con respecto a cada variante de interés, al contrario, la coincidencia de los datos en cuanto a su posición, contexto genómico, cambio de aminoácido, cambio de nucleótido y la proteína que codifica el gen es verídica.

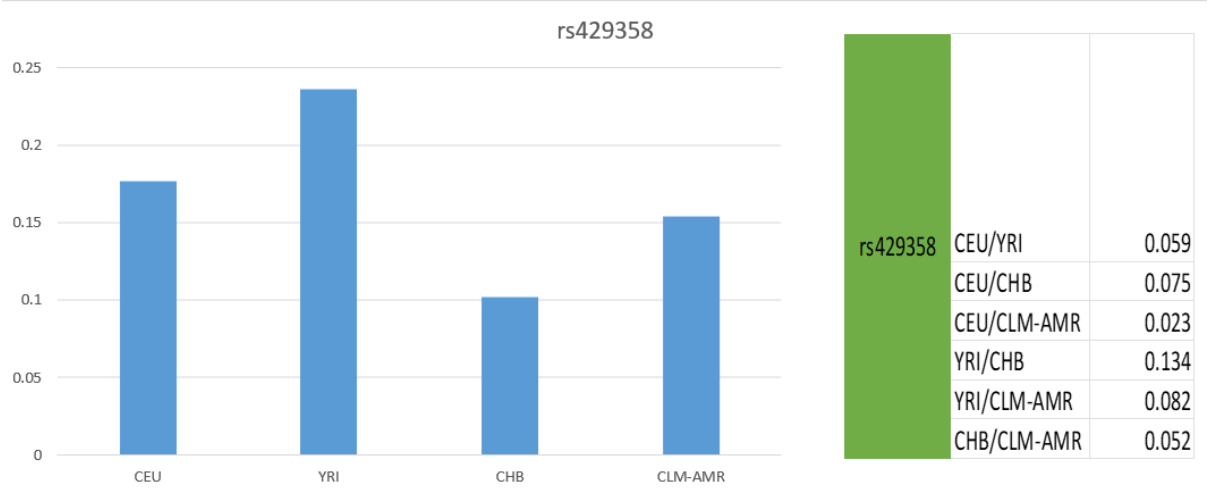
Tabla 9. Frecuencias alélicas de poblaciones parentales.

Variant	Caucasico Galicia/España/CEU	Africano Yoruba Nigeria/ YRI/AFR genomeID	Chinesse/CHB	Colombian/CLM - Amerindian
rs429358	0.177	0.236	0.102	0.154
rs63750847	0.003	0.000	0.000	0.000
rs63749824	0.000	0.000	0.000	0.000
rs11405	0.187	0.167	0.519	0.293

En la tabla 9 se encuentran las frecuencias alélicas de las variantes genéticas de interés de acuerdo con las poblaciones parentales (Caucásico de Galicia, Africano Yoruba, chino Han de Beijín y Colombiano Amerindio). Estas frecuencias se determinaron con la herramienta Ensembl de acuerdo con el proyecto de 1000 genomas.

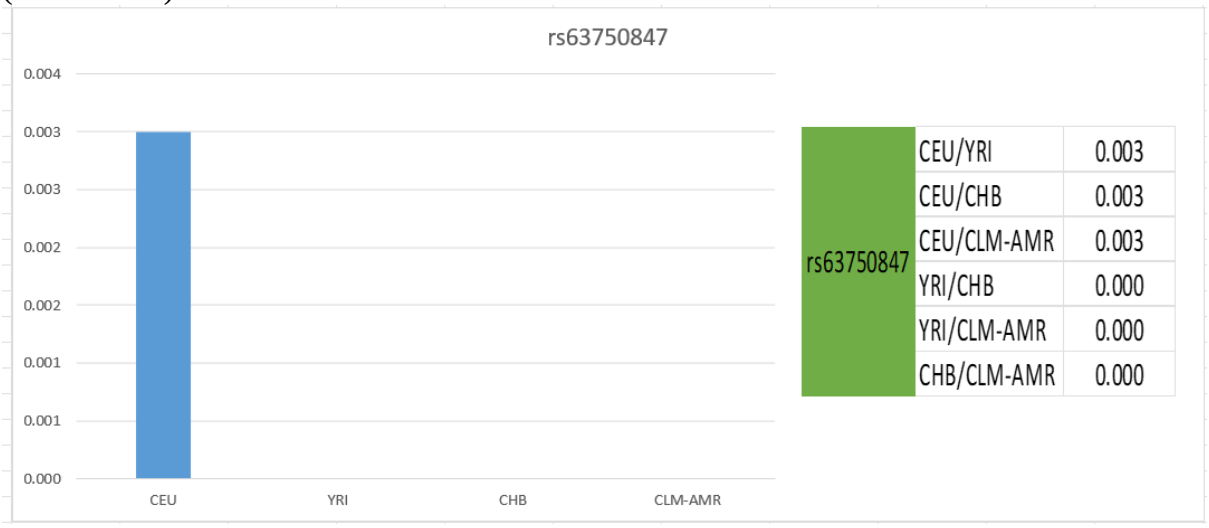
También, las deltas en las frecuencias alélicas de las poblaciones parentales se utilizaron para observar diferencias significativas en la frecuencia de un alelo (variación genética) entre las 4 poblaciones específicas mencionadas anteriormente.

Figura 7. Deltas de las variantes genéticas de interés en las 4 poblaciones parentales (rs429358).



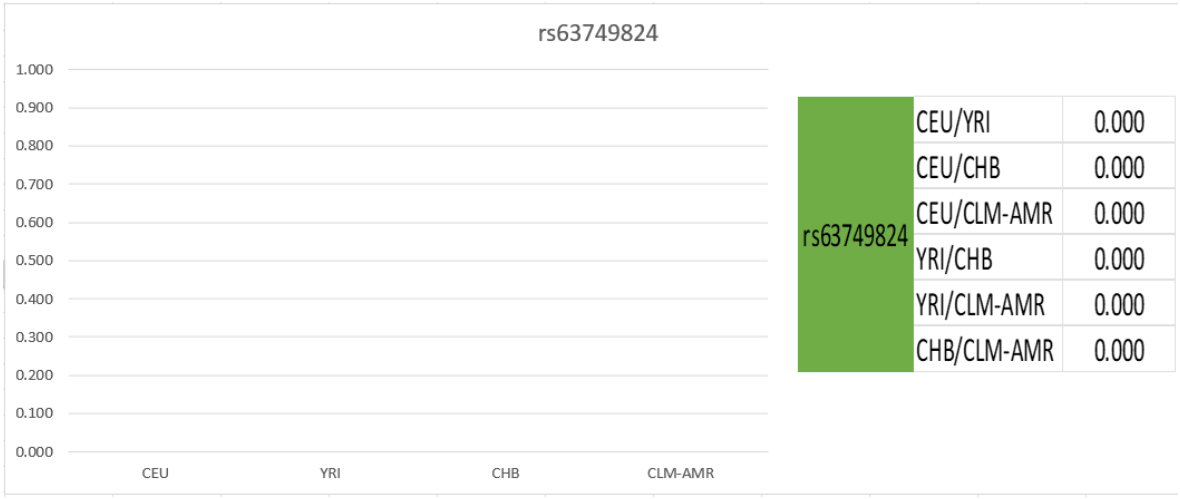
rs429358	CEU/YRI	0.059
	CEU/CHB	0.075
	CEU/CLM-AMR	0.023
	YRI/CHB	0.134
	YRI/CLM-AMR	0.082
	CHB/CLM-AMR	0.052

Figura 8. Deltas de las variantes genéticas de interés en las 4 poblaciones parentales (rs63750847).



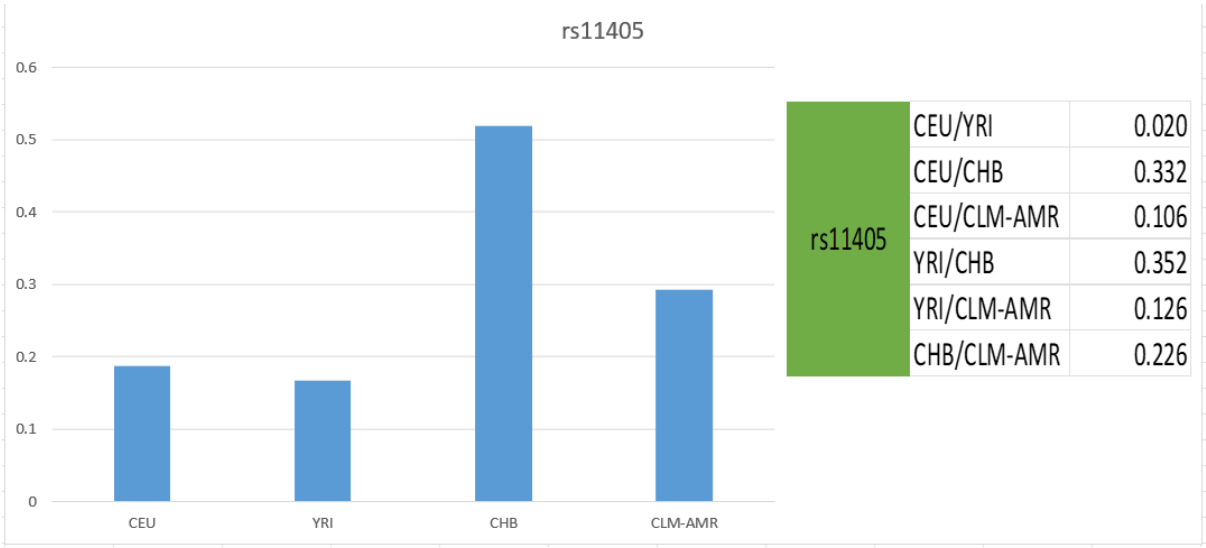
rs63750847	CEU/YRI	0.003
	CEU/CHB	0.003
	CEU/CLM-AMR	0.003
	YRI/CHB	0.000
	YRI/CLM-AMR	0.000
	CHB/CLM-AMR	0.000

Figura 9. Deltas de las variantes genéticas de interés en las 4 poblaciones parentales (rs63749824).



rs63749824	CEU/YRI	0.000
	CEU/CHB	0.000
	CEU/CLM-AMR	0.000
	YRI/CHB	0.000
	YRI/CLM-AMR	0.000
	CHB/CLM-AMR	0.000

Figura 10. Deltas de las variantes genéticas de interés en las 4 poblaciones parentales (rs11405).



rs11405	CEU/YRI	0.020
	CEU/CHB	0.332
	CEU/CLM-AMR	0.106
	YRI/CHB	0.352
	YRI/CLM-AMR	0.126
	CHB/CLM-AMR	0.226

CONCLUSIONES

Este trabajo de investigación confirma que aproximadamente el 70% del riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (EA) se atribuye a factores genéticos. Los genes APOE, APP, PSEN1 y PSEN2 son los más consistentemente asociados con el desarrollo de la enfermedad, destacándose APOE ε4 como el principal marcador genético de susceptibilidad, especialmente en formas tardías de la EA. Además, la interacción gen x ambiente es de suma importancia, pues revela que las variantes genéticas específicas dentro de la revisión sistemática combinadas con factores ambientales pueden influir en la expresión de EA. La variabilidad de estos factores entre diferentes culturas y regiones subraya lo crucial que es en la modulación del riesgo genético.

A pesar de la revisión de los 22 artículos, existe un déficit en información con respecto a las variantes genéticas en la actualidad, por lo que se recomienda la realización de estudios adicionales, especialmente en cohorte multiétnicas, para así mejorar la comprensión de los factores de riesgo específicamente y a su vez la relación con diversas poblaciones. Además, se sugiere que el estudio de mutaciones en EA puede ofrecer un potencial considerable para futuras terapias dirigidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2020. doi: 10.1002/alz.12068.

2. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2015;11(3):332-84. doi: 10.1016/j.jalz.2015.02.003.

3. Andreadis, A., Brown, W., Kosik, K. Structure and novel exons of the human tau gene. Biochemistry 1992;31:10626-10633.

4. Bekris, L., Yu, C., Bird, T., Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2010;23(4):213–227.

5. Bi, R., et al. Genetic association of the cytochrome c oxidase-related genes with Alzheimer's disease in Han Chinese. Neuropsychopharmacol 43, 2018;2264–2276. https://doi.org/10.1038/s41386-018-0144-3

6. Bienvenu, O., Davydow, D., Kendler, K. Psychiatric "diseases" versus behavioral disorders and degree of genetic influence. Psychol Med. 2011; 41(1):33–40. DOI:10.1017/S003329171000084X

7.Braak, H., et al. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. Acta neuropatologica 2006;112:389-404.

8. Brookmeyer, R., et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2007;3:186–91. doi: 10.1016/j.jalz.2007.04.381.

9. Carrasquillo, M., et al. Concordant association of insulin degrading enzyme gene (IDE) variants with IDE mRNA, Abeta, and Alzheimer's disease. PLoS One. 2010;19;5(1):e8764. doi: 10.1371/journal.pone.0008764.

10. Chouery, E., et al. Mutations in TREM2 lead to pure early-onset dementia without bone cysts. Hum Mutat. 2008;29(9):E194-E204. doi: 10.1002/humu.20836.

11. Cruts, M., et al. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. Hum Mutat. 2012;33(9):1340–1344.

12. de Rojas, I., et al. Common variants in Alzheimer's disease and risk stratification by polygenic risk scores. Nat Commun 2021;12, 3417. https://doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8

13.Espinoza, M., de Silva, R., Dickson, D., Davies, P. Differential incorporation of tau isoforms in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's disease : JAD 2008;14:1-16.

14. Gatz, M., et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(2):168-174. doi: 10.1001/archpsyc.63.2.168.

15. Goedert, M., et al. Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: identification as the microtubule-associated protein tau. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1988;85:4051- 4055.

16. Grünblatt, E., et al. Genetic risk factors and markers for Alzheimer's disease and/or depression in the VITA study. J Psychiatr Res. 2009;43:298—308.

17. Guerreiro, R., Gustafson, D., Hardy, J. The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE. Neurobiol Aging. 2012;33(3):437–456

18. He, L., et al. Exome-wide age-of-onset analysis reveals exonic variants in ERN1 and SPPL2C associated with Alzheimer's disease. Transl Psychiatry 11, 146. 2021. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01263-4

19. Hendriks, S., Peetoom, K., Bakker C, van der Flier WM, Papma JM, Koopmans R, et al. Global prevalence of young-onset dementia: A systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol 2021;78(9):1080-90

20. Hu, X., et al. Meta-analysis for genome-wide association study identifies multiple variants at the BIN1 locus associated with late-onset Alzheimer's disease. 2011;24;6(2):e16616. doi: 10.1371/journal.pone.0016616

21.Ingelsson, M., et al. Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. Neurology 2004;62:925-931.

22. Jiao, B., et al. Associations of risk genes with onset age and plasma biomarkers of Alzheimer's disease: a large case–control study in mainland China. Neuropsychopharmacol. 2022;47, 1121–1127. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01258-1

23. Kamboh, M., et al. Association of CLU and PICALM variants with Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2012;33(3):518-21. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.015.

24. Kunkle, B., et al. Early-Onset Alzheimer Disease and Candidate Risk Genes Involved in Endolysosomal Transport. JAMA Neurol. 2017;74(9):1113–1122. doi:10.1001/jamaneurol.2017.1518

25. Kunkle, B., et al. Novel Alzheimer Disease Risk Loci and Pathways in African American Individuals Using the African Genome Resources Panel. 2021;78(1):102-113. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3536.

26. Lambert, J., et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. Nat Genet. 2014; 45, 1452–1458. https://doi.org/10.1038/ng.2802

27. Lee, J., et al. Illiteracy and the incidence of Alzheimer's disease in the Yonchon County survey, Korea. Int Psychogeriatr. 2008;20:976—85.

28. Lee, J,. et al. Identification of novel loci for Alzheimer disease and replication of CLU, PICALM, and BIN1 in Caribbean Hispanic individuals. Arch Neurol. 2011;68(3):320-8. doi: 10.1001/archneurol.

29. Logue, M., et al. A comprehensive genetic association study of Alzheimer disease in African Americans. Arch Neurol. 2011;68(12):1569-79. doi:10.1001/archneurol.2011.646.

30. Mielke, M., Vemuri, P., Rocca, W,. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: Assessing sex and gender differences. Clin Epidemiol. 2014;6:37-48.

31. Naj, A., et al. Effects of multiple genetic loci on age at onset in late-onset Alzheimer disease: a genome-wide association study. JAMA Neurol. 2014;71(11):1394-404. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1491.

32.Nelson, P., et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. Journal of neuropathology and experimental neurology 2012;71:362-381.

33. Pottier, C., et al. High frequency of potentially pathogenic SORL1 mutations in autosomal dominant early-onset Alzheimer disease. Mol Psychiatry. 2012;17(9):875-879. doi: 10.1038/mp.2012.15.

34. Pottier, C., et al. TREM2 R47H variant as a risk factor for early-onset Alzheimer's disease.J Alzheimers Dis. 2013;35(1): 45-49. doi: 10.3233/JAD-122311.

35. Rajan, K., et al. Population estimate of people with clinical AD and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060). Alzheimers Dement 2021;17(12):1966-75.

36. Reitz, C., et al. Independent and epistatic effects of variants in VPS10-d receptors on Alzheimer disease risk and processing of the amyloid precursor protein (APP). Transl Psychiatry. 2013; 14;3(5):e256. doi: 10.1038/tp.2013.13.

37. Reitz, C., et al. Meta-analysis of the association between variants in SORL1 and Alzheimer disease. Arch Neurol. 2011;68(1):99-106. doi: 10.1001/archneurol.2010.346.

38. Rizzi, L., Rosset, I., Roriz-Cruz, M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. Biomed Res Int. 2014;2014:908915. doi: 10.1155/2014/908915.

39. Scheltens, P., et al. Alzheimer's disease. Lancet. 2021;397(10284):1577-1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.

40.Serrano, A., Frosch, MP., Masliah, E., Hyman, BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. Cold Spring Harbor perspectives in medicine 2011;1:a006189.

41. Slattery, CF., et al. R47H TREM2 variant increases risk of typical early-onset Alzheimer's disease but not of prion or frontotemporal dementia. Alzheimers Dement. 2014;10(6):602-608.e4. doi: 10.1016/j.jalz.2014.05.1751.

42. Strickland, S., et al. MAPT haplotype-stratified GWAS reveals differential association for AD risk variants. Alzheimers Dement. 2020;16(7):983-1002. doi: 10.1002/alz.12099.

43. Spillantini, M., Goedert, M., Tau pathology and neurodegeneration. The Lancet Neurology 2013;12:609-622.

44. Thinakaran, G., Koo, E. Amyloid precursor protein trafficking, processing and function. J Biol Chem. 2008;283(44):29615–29619.

45. Tolnay, M., Probst, A., The neuropathological spectrum of neurodegenerative tauopathies. IUBMB life 2003;55:299-305.

46. Walsh, D., Selkoe, D. Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. Neuron 2004; 44: 181–193. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.010.

47. Williams, D., et al. Circulating insulin-like growth factors and Alzheimer disease: A mendelian randomization study. Neurology. 2018;23;90(4):e291-e297. doi: 10.1212/WNL.0000000000004854.

48. Wu, Q., et al. EXOC3L2 rs597668 variant contributes to Alzheimer 's disease susceptibility in Asian population. Oncotarget. 2017;21;8(12):20086-20091. doi: 10.18632/oncotarget.15380.

49. Xiao, X., et al. The associations of APP, PSEN1, and PSEN2 genes with Alzheimer's disease: A large case–control study in Chinese population. 2022;29(1):122-128. DOI: 10.1111/cns.13987

50. Yashin, A., et al. Hidden heterogeneity in Alzheimer's disease: Insights from genetic association studies and other analyses. Exp Gerontol. 2018;107:148-160. doi: 10.1016/j.exger.2017.10.020.

51. Zhang, X., et al. A rare missense variant of CASP7 is associated with familial late-onset Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2019;15(3):441-452. doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.005.

52. Zhou, X., et al. Non-coding variability at the APOE locus contributes to Alzheimer's risk. Nat Commun 10, 3310. 2019. doi.org/10.1038/s41467-019-10945-z

ANEXOS

Anexo 1. Genes candidatos y variantes genéticas que infieren a la predisposición a la conducta violenta en diferentes cohortes étnicas.

Anexo 2. Variables genéticas de importancia de acuerdo con las guías AMCG de Franklin y Varsome

Anexo 3. Frecuencias alélicas de poblaciones parentales.