



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

**INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN**

**Interacción *in silico* de polifenoles con proteínas
involucradas en la enfermedad de Alzheimer por
medio de “docking” molecular**

TESIS

Licenciatura en Nutrición

P R E S E N T A

P.L. Nutric. Oswaldo Bivian Paredes
No. cuenta: 352450

Bajo la dirección de:
Dr. Andrés Salas Casas
Profesor de tiempo completo
Instituto de Ciencias de la Salud

Co directora:
Dr. Araceli Ortiz Polo
Profesora de tiempo completo
Instituto de Ciencias de la Salud



Pachuca, Hgo., Marzo 2026



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN



De acuerdo con el artículo 40 y 43 del Reglamento de Titulación vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el trabajo de la Tesis titulada:

"INTERACCIÓN *IN SILICO* DE POLIFENOLES CON PROTEÍNAS INVOLUCRADAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER POR MEDIO DE "DOCKING" MOLECULAR"

Que para obtener el Título de Licenciado de Nutrición en la modalidad "Elaboración de tesis mediante examen recepcional" sustenta el Pasante

C. Oswaldo Bivian Paredes.

ATENTAMENTE
Pachuca de Soto, Hidalgo, 07 de abril de 2026
"Amor, Orden y Progreso"

PRESIDENTE:	MTRA. ZULI GUADALUPE CALDERÓN RAMOS
SECRETARIO:	DRA. ARACELI ORTIZ POLO
PRIMER VOCAL:	DR. ANDRÉS SALAS CASAS
SUPLENTE	MTRA. TRINIDAD LORENA FERNÁNDEZ CORTÉS

Dedicatorias

Quiero dedicar este trabajo a las personas que hicieron posible que estuviera aquí, los cuales son a mi familia. A mis padres por su esfuerzo, sacrificio y apoyo en estos 25 años, por siempre estar ahí, por enseñarme valores, por forjarme, por facilitarme la vida, por darme de comer, por tener ropa que usar, una cama para dormir, un techo en el que vivir, por no tener preocupaciones mayores a las académicas. A mis hermanas Miri y Jaque por cuidar de mí cuando era pequeño. Mis hermanas Ana y Jessi por los buenos momentos de nuestra infancia y por ayudarme cuando lo necesitaba. Al resto de mis familiares, como mi tía Chave que cuida de mí, mi primo Toño, Lucio y demás personas que me han sido parte de mi vida y que han aportado en la misma para bien. Todo esto permitió que pudiera prepararme, dar mi mayor esfuerzo, y tener tiempo para lo que sea que quisiera hacer y ser.

Por último, dedico este trabajo a mí mismo, por todo el empeño que puse a lo largo de estos 5 años, por el aprendizaje, por las metas y logros, por los momentos difíciles y desalentadores, porque no me rendí.

Agradecimientos

Le agradezco al Dr. Andrés por haberme dado la oportunidad de participar y generar las habilidades necesarias para poder realizar este proyecto, por su generosidad, flexibilidad y paciencia todo este tiempo.

A la Dra. Polo por asesorarme en la estructura, redacción y planificación de este proyecto; igual le agradezco por hacer de sus clases interesantes, llenas de aprendizaje y desafiantes, pese a que no era posible estar presentes debido a la pandemia.

A la profesora Celina por guiarme en todo el proceso necesario para la generación de este proyecto, por sus enseñanzas en clase y su desempeño en general dentro de la universidad.

A las profesoras Zuli y Lorena por ayudarme en la corrección de detalles sobre el proyecto para que quedará lo mejor posible.

También le agradezco a todos los profesores que pusieron su esfuerzo en realmente enseñar lo que es requerido, e incluso más, para la preparación profesional en esta carrera.

A Seb, Fred y Ed por su amistad, por estar ahí, por impulsarme a ser yo mismo y alentar a más, ser más, por recordarme el tipo de vida que quiero vivir.

Al Parque Plus: Miguel, Arturo, Johan, Isaias, Ángel, Carlos y Zair, por todos los años de amistad, las cosas que hemos pasado, los buenos momentos y las risas que me dieron fuerza para seguir.

Índice general

Índice de tablas	1
Índice de figuras	3
Abreviaturas	5
1. Resumen	10
2. Abstract.....	11
3. Marco teórico	12
3.1. Enfermedad de Alzheimer.....	12
3.1.1. Etapas del Alzheimer	14
3.1.2. Incidencia y prevalencia.....	14
3.1.3. Fisiopatología.....	15
3.1.4. Factores de riesgo	23
3.1.5. Biomarcadores.....	30
3.2. Compuestos polifenólicos y Alzheimer.....	32
3.2.1. Curcumina.....	33
3.2.2. Resveratrol.....	34
3.2.3. Catequinas.....	35
3.2.4. Quercetina	35
3.2.5. Kaempferol.....	35
3.2.6. Luteolina	36
3.2.7. Morin.....	36
3.2.8. Oleocantal.....	36
3.2.9. Dieta y Alzheimer.....	37
3.3. Bioinformática	41
3.3.1. Bioinformática en la nutrición	41
3.3.2. Nutrigenómica.....	42
3.3.3. “Docking” molecular	43
4. Problema de investigación.....	52
5. Justificación	53
6. Objetivo.....	54
6.1. Objetivo General	54
6.2. Objetivos Específicos.....	54

7.	Hipótesis	54
8.	Metodología	55
8.1.	Funciones proteicas y formato FASTA.....	56
8.2.	Interacción proteína-proteína	56
8.3.	Obtención de los receptores y ligandos	56
8.4.	Preparación de los compuestos polifenólicos	56
8.5.	Preparación de las proteínas y compuesto polifenólicos	57
8.6.	Preparación de la caja de interacción	57
8.7.	Interacción receptor-ligando: Selección de la mejor conformación, obtención de distancias y diagrama 2D	57
8.8.	Validación del “Docking”	58
9.	Resultados y Discusión.....	59
9.1.	Características funcionales y secuencia de proteínas	59
9.1.1.	Características de proteínas que interactúan con la curcumina.....	59
9.1.2.	Características de proteínas que interactúan con el resveratrol	63
9.2.	Interacción proteína-proteína	70
9.2.1.	BACE1	70
9.2.2.	GSK-3 β	73
9.2.3.	SIRT1	76
9.2.4.	RelA	78
9.3.	Estructuras computacionales	83
9.3.1.	Estructuras de ligandos.....	83
9.3.2.	Estructuras de receptores	84
9.4.	Interacción receptor-ligando.....	86
9.4.1.	BACE1-Curcumina.....	86
9.4.2.	GSK-3 β -Curcumina.....	89
9.4.3.	SIRT1-Resveratrol	91
9.4.4.	RelA-SIRT1	92
9.5.	Validación del “Docking” Molecular	92
9.5.1.	BACE1-Curcumina.....	93
9.5.2.	GSK3 β -Curcumina.....	97
9.5.3.	SIRT1-Resveratrol	101
10.	Conclusiones	105

11.	Perspectivas	107
12.	Referencias Bibliográficas	108
13.	ANEXOS.....	117
	ANEXO 1. Compuestos bioactivos y nutrientes con efectos en la enfermedad de Alzheimer	117
	ANEXO 2. Alimentos fuente de compuestos polifenólicos, nutrientes y demás compuestos con efectos benéficos en la Enfermedad de Alzheimer	127

Índice de tablas

Tabla 1. Factores de riesgo ambientales.....	25
Tabla 2. Factores de riesgo adquiridos	26
Tabla 3. Alimentos que conforman la dieta MIND	38
Tabla 4. Grupos de alimentos consumidos en México	39
Tabla 5. Grupo de alimentos consumidos en Hidalgo	40
Tabla 6. Programas de “docking” molecular.....	47
Tabla 7. Características de BACE1	60
Tabla 8. Características de GSK-3 β	62
Tabla 9. Características de SIRT1.	64
Tabla 10. Características de RelA.....	67
Tabla 11. Puntaje de interacción con BACE1.....	71
Tabla 12. Características de BACE2	72
Tabla 13. Características de AKT1.....	75
Tabla 14. Características de REL.....	80
Tabla 15. Características de RELB	81
Tabla 16. ID y estructura de receptores	84
Tabla 17. Valores de RMSD I.b y RMSD I.b del “redocking” con BACE1-Inhibidor....	95
Tabla 18. Comparación de interacciones entre BACE1-Curcumina y BACE1-Inhibidor	97
Tabla 19. Valores de RMSD I.b y RMSD I.b del “redocking” con GSK3 β -Inhibidor	142
Tabla 20. Comparación de interacciones entre GSK3 β -Curcumina y GSK3 β -Inhibidor	142
100	

Tabla 21. Valores de RMSD I.b y RMSD I.b del “redocking” con SIRT1-Resveratrol (PDB).....	102
Tabla 22. Comparación de interacciones entre SIRT1-Resveratrol y SIRT1-Resveratrol (PDB).....	103

Índice de figuras

Figura 1. Vía no-amiloidogénica (A) y amiloidogénica (B) de la cascada β -Amiloide.	16
Figura 2. Proceso de agregación de la proteína Tau	18
Figura 3. Diagrama del diseño metodológico	55
Figura 4. Proteoma teórico de BACE1	71
Figura 5. Proteoma teórico de GSK-3 β	74
Figura 6. Proteoma teórico de SIRT1	78
Figura 7. Proteoma teórico de RelA	79
Figura 8. Estructura 2D de la curcumina	83
Figura 9. Estructura 2D del resveratrol.....	83
Figura 10. Diagrama 2D de la curcumina interactuando con BACE1	87
Figura 11. Estructura 3D de la curcumina interactuando con BACE1	88
Figura 12. Diagrama 2D de la curcumina interactuando con GSK-3 β	90
Figura 13. Estructura 3D de la curcumina interactuando con GSK-3 β	90
Figura 14. Diagrama 2D del resveratrol interactuando con SIRT1	91
Figura 15. Estructura 3D del resveratrol interactuando con SIRT1	92
Figura 16. Comparación del inhibidor cristalizado (gris) y el inhibidor después de “docking” molecular (azul)	93
Figura 17. Diagrama 2D del inhibidor interactuando con BACE1	96
Figura 18. Estructura 3D de la interacción BACE1-Inhibidor.....	96
Figura 19. Comparación del inhibidor 142 cristalizado (gris) y el inhibidor 142 después de “docking” molecular (azul)	98
Figura 20. Diagrama 2D del inhibidor 142 interactuando con GSK3 β	99

Figura 21. Estructura 3D de la interacción GSK3 β -Inhibidor 142	99
Figura 22. Comparación del resveratrol (gris) y el resveratrol después de “docking” molecular (azul).....	101
Figura 23. Diagrama 2D del resveratrol con SIRT1 (PDB)	102
Figura 24. Estructura 3D de la interacción SIRT1-Resveratrol (PDB)	103

Abreviaturas

1,25 (OH): 1,25 dihidroxivitamina D

11 β -HSD1: 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1

Å: Ångstrom

AA: Ácido araquidónico

ABCA1: Transportador ATP-binding-cassette A1

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

AGE's: Productos de glicación avanzada

AGM: Ácidos grasos monoinsaturados

AGP: Ácidos grasos poliinsaturados

AGS: Ácidos grasos saturados

AGT: Ácidos grasos trans

Akt: Proteína quinasa B / Proteína serina/treonina quinasa

AKT1: Proteína quinasa serina/treonina RAC-alfa

AL: Ácido linoleico

ALA: Ácido alfa-linolénico

APH-1: Faringe anterior defectuosa 1

ApoE: Apolipoproteína 3

APOE: Gen de Apolipoproteína 3

A β : Proteína β -Amiloide

BACE1: β -secretasa

BACE2: β -secretasa 2

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

BHE: Barrera hematoencefálica

CADD: Diseño de fármacos asistido por computadora

CaMKII: Calcio y proteína quinasa dependiente de calmodulina-II

CCL19: Ligando de quimiocina 19 con motivo CC

CCL21: Ligando de quimiocina 21 con motivo CC

Cdk5: Proteína quinasa dependiente de ciclina-5

CNP: 2',3' nucleótido cíclico 3'-fosfohidrolasa

CoQ10: Coenzima Q10

CORT: Corticosterona

COX-2: Ciclooxygenasa 2

Cu: Cobre

CYP450: Citocromo CYP450

DAP12: Proteína de activación DNAX 12

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension

DCL: Deterioro cognitivo leve

DHA: Ácido docosahexaenoico

DICA: Dominio intracelular PPA

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECE: Enzima convertidora de endotelina

EGCG: Galato de epigallocatequina

EIC: Eje intestino-cerebro

EPA: Ácido eicosapentaenoico

ESR: Receptor de estrógeno

Fe: Hierro

FERMT2: Homólogo 2 de la familia fermitina

GABA: Ácido γ -aminobutírico

GAPDH: Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa

GPX4: Glutación peroxidasa 4

GSH: Glutación

GSK-3: Glucógeno sintasa quinasa-3

GSK-3 β : Isoforma β de la proteína GSK3

GWAS: Estudio de asociación del genoma completo

H2O2: Peróxido de hidrógeno

HHS: Eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal

IDE: Enzima degradante de insulina

IL-1 β : Interleucina 1 β

IL-6: Interleucina 6

iNOS: Isoforma inducible de óxido nítrico sintasa

IRM: Imagen por Resonancia Magnética

KMP: Kaempferol

LBDD: Diseño de fármacos basado en ligandos

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LNf: Luz de neurofilamento

LRP1: Proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad

Mg: Magnesio

MIND: Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay

MMP: Metaloproteinasas

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa

NFTs: Ovillos neurofibrilares

NF- κ B: Factor nuclear kappa B

NMDA: N-metil-D-aspartato

p38 MAPK: Proteína quinasa p38 activada por mitógeno

PAM: Enzima peptidil- α -monooxigenasa

PDB: Protein Data Bank

PEN-2: Potenciador de presenilina-2

P-gp: P-glicoproteína

PI3K: Fosfatidilinositol 3 quinasa

PKA: Proteína quinasa A

PP1: Proteína fosfatada 1

PP2A: Proteína fosfatada 2

PPA: Proteína precursora amiloidea

PSEN1: Preselinina 1

PSEN2: Preselinina 2

RAGE: Receptor AGE

RAR: Receptores de ácido retinoico

RelA: Factor de transcripción p65

REL: Protooncogén c-Rel

RELB: Factor de transcripción RelB

RMSD: desviación cuadrática media

RNS: Especies reactivas de nitrógeno

ROS: Especies reactivas de oxígeno

RVD: Receptor de Vitamina D

SBDD: Diseño de fármacos basado en estructura

SIRT1: Proteína sirtuina-1 desacetilasa dependiente de NAD

SNA: Sistema Nervioso Autónomo

SNC: Sistema Nervioso Central

SNE: Sistema Nervioso Entérico

sPPA β : Péptido soluble PPA β

SV2A: Proteína vesicular sináptica 2A

TEP: Tomografía por emisión de positrones

Tf: Transferrina

TLR2: Receptor tipo Toll 2

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TREM2: Receptor desencadenante 2 expresado en células mieloides

Zn: Zinc

α -TTP: Proteína transportadora de alfa-tocoferol

1. Resumen

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es neurodegenerativa e incurable, compuesta por una variedad de mecanismos patológicos que aún no se terminan de comprender. Entre los tratamientos dietéticos, el consumo de compuestos polifenólicos ha llamado la atención por sus propiedades neuroprotectoras en el manejo y prevención de la enfermedad. El objetivo de este trabajo será analizar la interacción que tienen ciertos compuestos polifenólicos hallados en alimentos en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer por medio de “docking” molecular. Para realizar el “docking”, se utilizarán varias bases de datos para la recolección de datos sobre los receptores (proteínas) y ligandos (compuestos polifenólicos), además de programas bioinformáticos de simulación y modelado molecular para determinar la interacción receptor-ligando. Se realizó “docking” molecular entre la curcumina y las proteínas β -secretasa (BACE1) y la isoforma β del glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK- β); además del resveratrol con la proteína sirtuina-1 desacetilasa dependiente de NAD (SIRT1), y subsecuentemente SIRT1 con el factor de transcripción p65 (RelA). Finalmente se hizo “redocking” con estructuras similares a las interacciones de estudio. El consumo de la curcumina y el resveratrol demuestra tener efectos benéficos en la EA, por lo que es importante que el nutriólogo concientice sobre la importancia del consumo de la curcumina, resveratrol y demás polifenoles con evidencia de prevenir y tratar la EA a través de alimentos. Así mismo, el uso de la bioinformática permite una mayor comprensión y generación del conocimiento sobre los procesos moleculares entre compuestos bioactivos y compuestos estructurales del organismo.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, compuestos polifenólicos, “docking” molecular, interacciones, receptores, ligandos.

2. Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is neurodegenerative and incurable, composed of a variety of pathological mechanisms that are still not fully understood. Among dietary treatments, the consumption of polyphenolic compounds has attracted attention for their neuroprotective properties in the management and prevention of the disease. The objective of this work will be to analyze the interaction that certain polyphenolic compounds found in foods have in the pathophysiology of Alzheimer's disease thru molecular docking. To perform the docking, several databases will be used to collect data on the receptors (proteins) and ligands (polyphenolic compounds), in addition to bioinformatics programs for simulation and molecular modeling to determine the receptor-ligand interaction. Molecular docking was performed between curcumin and the β -secretase (BACE1) protein and the β isoform of glycogen synthase kinase-3 (GSK- β); in addition to resveratrol with the NAD-dependent sirtuin-1 deacetylase protein (SIRT1), and subsequently SIRT1 with the transcription factor p65 (RelA). Finally, "redocking" was performed with structures similar to the interactions under study. The consumption of curcumin and resveratrol has proven to have beneficial effects on EA, so it is important for the nutritionist to raise awareness about the importance of consuming curcumin, resveratrol, and other polyphenols with evidence of preventing and treating EA thru food. Likewise, the use of bioinformatics allows for a greater understanding and generation of knowledge about the molecular processes between bioactive compounds and the structural compounds of the organism.

Keywords: Alzheimer's Disease, polyphenolic compounds, molecular docking, interactions, receptors, ligands.

3. Marco teórico

3.1. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es neurodegenerativa y la principal causa de demencia. Se caracteriza por ser irreversible e incurable, progresiva, multifactorial y con un elevado costo de tratamiento (Scheltens et al., 2021; Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer Evidencias Recomendaciones, 2017). El lóbulo medio temporal y las estructuras neocorticales son las principales áreas afectadas por la enfermedad. En la actualidad no existe una cura definitiva, aunque se encuentran disponibles tratamientos eficaces para mejorar la sintomatología (Breijyeh & Karaman, 2020).

Es una patología en la cual destacan principalmente dos proteínas: β -Amiloide ($A\beta$) y Tau. La proteína $A\beta$ forma placas seniles, estas placas se acumularán en el hipocampo, el cual se encarga de apoyar en la codificación de los recuerdos. La proteína Tau normaliza los microtúbulos de las neuronas, medios que encaminan nutrientes y moléculas. Tau presenta cambios estructurales y se ensamblarán con otras isoformas de Tau, formando ovillos neurofibrilares (NFTs) (Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer Evidencias Recomendaciones, 2017). Ambas proteínas anteceden la falta de conexión entre neuronas, lo que conlleva a su muerte y a la pérdida de tejido cerebral (Khan et al., 2020). Aún no se tiene certeza sobre si la modificación funcional de estas proteínas es la causa de EA o forman parte del desarrollo de la misma (Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer Evidencias Recomendaciones, 2017).

La mayor parte de casos de Alzheimer son de origen ocasional o esporádico (entre un 95-99%), mientras que los hereditarios o familiares ocurren con menor frecuencia (1-5%). Se estima la expresión de la enfermedad en una edad aproximada a 65 años (Gómez-Virgilio et al., 2022).

Los casos hereditarios o familiares son en su gran mayoría los de inicio temprano, heredan mutaciones autosómicas dominantes en genes codificantes para proteínas asociadas con agregados de $A\beta$, como la proteína precursora amiloidea (PPA) y presenilinas-1 y 2, ambas se encuentran en el centro catalítico de la enzima γ -secretasa. Por otro lado, los casos esporádicos u ocasionales son aquellos

relacionados con factores ambientales, y genes codificantes para la apolipoproteína 3 (ApoE) (Monteiro et al., 2023).

Se han encontrado dos vías para la síntesis de PPA:

1. La vía por α -secretasa no amiloidogénica.
2. La vía por β -secretasa amiloidogénica.

La escisión de PPA por α -secretasa da una molécula soluble, llamada PPA α , la cual tiene funciones en la plasticidad y supervivencia de neuronas, además de protegerlas contra la excitotoxicidad.

La proteína β -secretasa hace una escisión en PPA produciendo el péptido A β . El producto resultante de dicha escisión es un fragmento igual soluble (sPPA β) y un complejo carboxi-terminal vinculado a una membrana celular. Este complejo es escindido por γ -secretasa, la cual está compuesto por 4 proteínas: presenilina 1 o 2 (PSEN1, PSEN2), nicastrina, APh-1, y PEN-2 (potenciador de presenilina-2), finalmente sintetizando el péptido A β . El péptido A β puede tener un tamaño de 38 a 43 aminoácidos, siendo A β 40 y 42 los que predominan respectivamente.

Fisiológicamente hablando, ambas vías (amiloidogénica y no amiloidogénica) coexisten en equilibrio, siendo la vía no amiloidogénica favorecida (Silva et al., 2019).

Los casos ocasionales o esporádicos, que no cuentan con algún antecedente familiar, son 99% causados por el gen de la apolipoproteína E (*APOE*), aunque igualmente se ha visto que factores ambientales (exposición a pesticidas, metales y surfactantes industriales) tienen un impacto en el desarrollo de la enfermedad. La ApoE se encuentra en el cerebro, producida por astrocitos, forman parte de la homeostasis del colesterol. Existen 3 formas polimórficas de este gen: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, donde la última se encuentra fuertemente asociada con el riesgo de desarrollar EA. No se ha comprendido completamente el “rol” de ApoE en la patogénesis de la enfermedad, pero se ha demostrado su influencia en A β , tanto en su agregación y eliminación. ApoE se une a A β para formar un complejo que se encuentra en las placas seniles. También ApoE convierte A β monómeros (no tóxicos) en oligómeros y fibrillas (tóxicos) (Monteiro et al., 2023).

3.1.1. Etapas del Alzheimer

La EA, al ser una enfermedad progresiva, está dividida por una serie de etapas clínicas manifestadas en signos o síntomas característicos (Breijyeh & Karaman, 2020):

- 1ra etapa o estado preclínico o etapa presintomática: No existen signos o síntomas visibles, además de pérdida de memoria leve y cambios tempranos en la corteza e hipocampo.
- 2da etapa o etapa leve o temprana: Empiezan síntomas como la pérdida de concentración, desorientación respecto al tiempo y lugares, cambios de humor y un desarrollo de depresión, todo esto llevando a problemas en la vida diaria del paciente.
- 3ra etapa o etapa moderada: Más áreas de la corteza cerebral se ven afectadas y se ve reflejado en un aumento en la pérdida de memoria, dificultad para reconocer familiares o amigos y problemas en escribir, hablar o leer.
- 4ta etapa severa o etapa tardía: Toda la corteza cerebral se ve afectada, hay acumulación de placas seniles y NFTs. El paciente no puede reconocer a sus familiares y tiene dificultades en tragar y orinar.

3.1.2. Incidencia y prevalencia

De 1990 a 2019, la incidencia de Alzheimer y otras demencias tuvieron un aumento a nivel global de 147.95%, pasando de 2.92 millones de casos a 7.24 millones de casos. Los adultos mayores con un rango de edad de 70 a 74 años son el grupo con un mayor aumento en la tasa de incidencia (Li et al., 2022).

La prevalencia de Alzheimer y otras demencias han tenido un incremento del 160.84% de 1990 a 2019 a nivel mundial, pasando de 19.79 millones de casos a 51.62 millones de casos (Li et al., 2022).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que en 2021 hubo 57 millones de personas con demencia, de los cuales el 60% estaban localizados en países de ingreso mediano y bajo (*Demencia*, 2025).

El “Informe mundial sobre la respuesta de salud pública ante la demencia” hecho por la OMS especula que la cantidad de personas con demencia aumente a 78 millones

para 2030, y se multiplique casi al doble para 2050 con una cifra de 139 millones de personas (*Global Status Report on the Public Health Response to Dementia*, 2021).

Según datos del Plan Nacional de Demencia del Instituto Nacional de Geriátría, en México se estima que existen aproximadamente 1.3 millones de casos de demencia en la actualidad. Para el año 2050, la cifra crecerá a 3.5 millones de casos. En cuanto a la prevalencia e incidencia, las personas mexicanas de 60 años en adelante tienen una prevalencia de demencia del 7.9%. Los datos reportan que para la incidencia cada año existen 27 casos nuevos de demencia por cada 1000 personas de 60 años en adelante (García Peña et al., 2024).

3.1.3. Fisiopatología

3.1.3.1. Cascada β -Amiloide

Esta hipótesis dice que la forma proteolítica de PPA, A β , es el factor principal para el desarrollo de la enfermedad. PPA es una proteína de membrana el cual se ubica en los compartimientos somatodendrítico y axonal, tiene dos dominios: uno transmembrana y otro extracelular, además de tener una cola citoplasmática corta.

La escisión de PPA en su dominio extracelular tiene dos diferentes vías que han sido mencionadas anteriormente: la vía no-amiloidogénica y la vía amiloidogénica. Esta primera escisión resulta en ectodominios solubles y fragmentos C-terminales atados a la membrana. Finalmente, γ -secretasa corta el fragmento C-terminal, sintetizando polipéptidos citosólicos idénticos conocidos como dominio intracelular PPA (DICA).

En la vía no-amiloidogénica, α -secretasa corta PPA, resultando en PPA α y el fragmento C-terminal α . Después, γ -secretasa corta el fragmento C-terminal α dando dos productos: un PPA llamado p3 y DICA, p3 no parece tener algún efecto patológico en la neurona.

La vía amiloidogénica difiere de la primera por la intervención de β -secretasa, esta enzima corta PPA, formando PPA β y el fragmento C-terminal β . Seguidamente, γ -secretasa escinde en el fragmento C-terminal β en diferentes sitios, resultando en el péptido A β y DICA. El péptido A β (monómero) se autoagrega (oligómeros) en forma de protofibrillas y fibrillas, generando neurotoxicidad (Monteiro et al., 2023).

Se forman placas seniles extracelulares que pueden tener una variedad de formas: neuríticas, difusas, núcleo denso, clásicas, y compactas. La acumulación de estas placas en el hipocampo, amígdala, y la corteza cerebral puede estimular astrocitos y microglías, dañar los axones y las dendritas de esas áreas y una subsecuente pérdida sináptica (Breijyeh & Karaman, 2020).

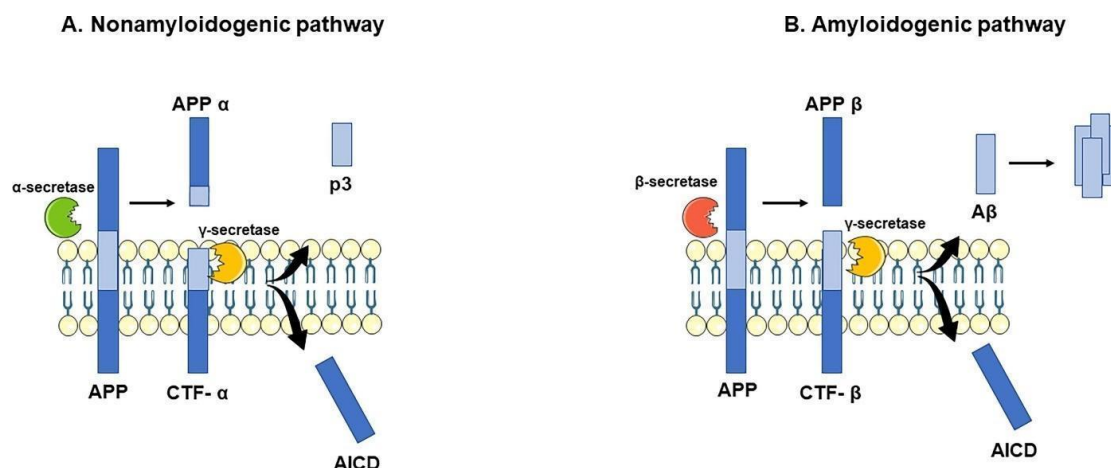


Figura 1. Vía no-amiloidogénica (A) y amiloidogénica (B) de la cascada β-Amiloide.

Nota. Recuperado de “Alzheimer’s disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs”, de Monteiro, A.R; Daniel, J.B; Remião, F y Silva, R., 2023, *Biochemical Pharmacology*, 211, 24.

3.1.3.2. Hiperfosforilación de Tau

La fosfoproteína Tau es un tipo de proteína perteneciente a la familia asociada a microtúbulos, se localiza en su mayoría en axones y en menor proporción en los compartimentos somatodendríticos y células gliales. Su función es estabilizar y ensamblar microtúbulos, además de promover el transporte axial y estructura dendrítica. Está regulado por modificaciones postraduccionales, como la fosforilación. Una anomalía en la fosforilación promueve su agregación y disminuye su afinidad por los microtúbulos, provocando la pérdida de sus funciones y resultando en: reducción de su ensamblaje; tráfico axonal y estructura dendrítica; pérdida de sinapsis; muerte neuronal; y demencia. Los monómeros de Tau fosforilado empiezan a unirse unos con los otros (oligomerización) por medio de estructuras β-plegadas. Esa estructura madura y se forman principalmente pares de filamentos helicoidales, el cual su centro mantiene esa estructura β-plegada y sus terminales C y N rodean el centro

en forma de un “pelaje peludo”. De igual modo pueden formarse filamentos rectos que guardan similitud con los filamentos helicoidales, aunque no tiene la misma periodicidad (Kanaan et al., 2015; Monteiro et al., 2023).

Su progresividad consta de las siguientes etapas (Breijyeh & Karaman, 2020):

1. Etapa pre-enredo: Tau fosforilados están localizados y acumulados en los compartimientos dendríticos, no hay filamentos helicoidales.
2. NFTs maduras: Agregación de filamentos de la proteína Tau, se desplaza del núcleo hacia la parte periférica del soma.
3. NFTs extracelulares: Pérdida neuronal por la gran acumulación de filamentos.

Existen dos principales causas para explicar la hiperfosforilación de Tau: cambios conformacionales en el cerebro de un paciente con EA, el cual favorece la fosforilación más que la desfosforilación; y desbalance entre quinasas y las proteínas fosfatadas 1 y 2A (PP1 y PP2A). La fosforilación de Tau en más de 30 residuos de serina/treonina es hecha por varias quinasas como: glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3); proteína quinasa dependiente de ciclina-5 (cdk5); proteína quinasa A (PKA); y calcio y proteína quinasa dependiente de calmodulina-II (CaMKII). La isoforma β de la proteína serina-treonina GSK3 (GSK-3 β) es una quinasa que juega un papel importante en la hiperfosforilación de Tau (Monteiro et al., 2023).

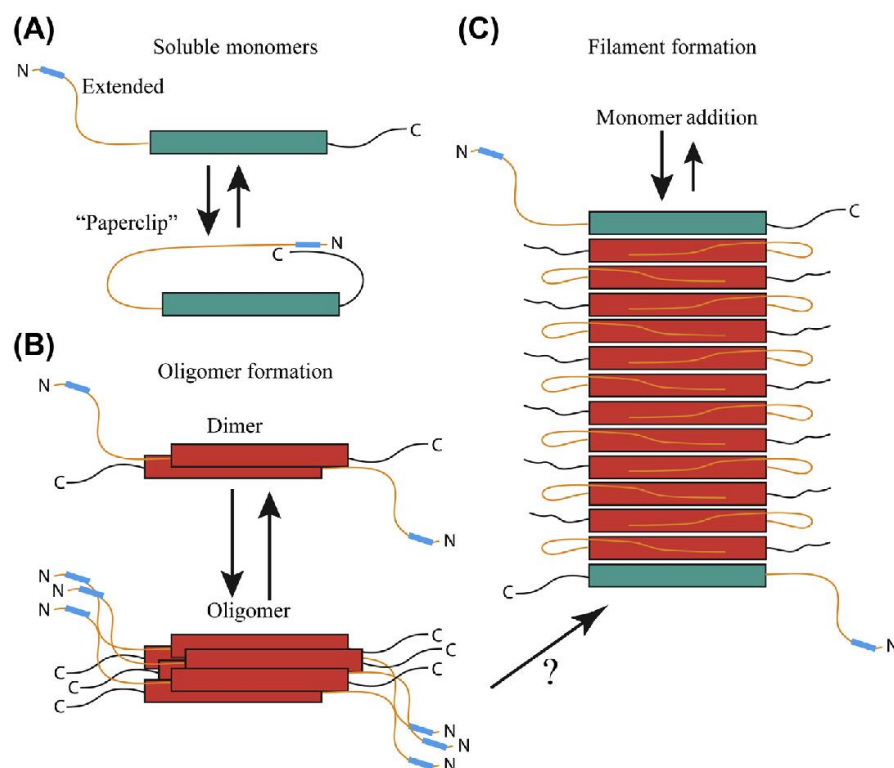


Figura 2. Proceso de agregación de la proteína Tau.

Nota. Recuperado de "Chapter 56 - Tau Protein: Biology and Pathobiology", de Kanaan, N. M; Himmelstein, D. S; Ward, S. M; Combs, B; y Binder, L. I., 2015, *Movement Disorders*.

3.1.3.3. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es el desbalance entre la producción y remoción de agentes oxidativos por una disminución de las defensas antioxidantes. La principal causa es el desbalance de modificaciones oxidativas de lípidos (peroxidación lipídica), proteínas y ácidos nucleicos. El estrés oxidativo puede promover el progreso de la enfermedad de una manera directa e indirecta. Directamente, estas especies reactivas pueden alterar las funciones biológicas de la célula y causar su muerte. De manera indirecta, el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) puede afectar las vías de señalización redox, lo que afecta la modificación de proteínas y función mitocondrial, además de promover la inflamación, apoptosis o interferir con la autofagia (Monteiro et al., 2023).

El estrés oxidativo está asociado a la neurodegeneración por 4 principales aspectos:

- 1) Producción y acumulación de A β : El estrés oxidativo disminuye la actividad de α -secretasa, y promueve la actividad de β -secretasa y γ -secretasa. La proteína A β

induce una acumulación dependiente concentrada de especies reactivas de oxígeno (ROS), igualmente que induce su generación directamente activando NADPH oxidasa (Monteiro et al., 2023).

- 2) Activación de microglía: La microglía es la primera línea de defensa en el sistema nervioso central (SNC), esta responde a estímulos inflamatorios, se encarga del mantenimiento de los tejidos, respuesta a lesiones y fagocitosis. Las microglías son activadas cuando detectan una acumulación de A β , y produce tanto ROS como citoquinas proinflamatorias. Entre estas citoquinas están: interleucina 6 (IL-6), IL-1 β y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), causando una respuesta inflamatoria en el cerebro con EA. Se ha visto que estas citoquinas además favorecen la producción y acumulación de A β .

Los mediadores inflamatorios secretados por microglías activadas causan una segunda respuesta inflamatoria mediante astrocitosis reactiva. Los astrocitos protegen las neuronas, se comunican con estas y las apoyan manteniendo sus neurotransmisores, regulando el flujo sanguíneo y con la formación y maduración sináptica. En la EA, los astrocitos reactivos se encuentran relacionados a la neuroinflamación y producción de ROS y especies reactivas de nitrógeno (RNS), promoviendo neuropatología y neurodegeneración. Finalmente, tanto los astrocitos reactivos como las microglías activadas por el estrés oxidativo llegan a inducir pérdida sináptica y promueven la regulación positiva de las quinasas responsables de hiperfosforilar a Tau (Monteiro et al., 2023).

- 3) Desregulación de iones metálicos redox activos: Los iones metálicos tienen un papel biológico en el metabolismo celular, transmisión de señales, catálisis y estabilización de proteínas. Estos iones metálicos son regulados a través de la barrera hematoencefálica (BHE). El hierro (Fe) y el cobre (Cu) son los metales con actividad redox más abundantes (Monteiro et al., 2023).

El Cu proporciona neuroprotección a las neuronas y células gliales. Su desbalance puede llevar a la sobre síntesis de ROS, causando estrés oxidativo, esto por medio de dos mecanismos: a través de la formación de radicales hidroxilos (reacción Fenton) y a través del agotamiento de glutatión reducido (GSH). El GSH es un antioxidante y sustrato para enzimas involucradas en la neutralización de ROS.

Altos niveles de Cu provocan que GSH suprima la actividad catalítica de Cu al quelarlo, el Cu queda en un estado de oxidación estable y evita su participación en reacciones redox (Monteiro et al., 2023).

El Fe es cofactor de enzimas y participa en procesos metabólicos, como lo son enzimas involucradas en la formación de ROS (NADPH oxidasa, óxido nítrico sintasa y el citocromo P450 [CYP450]) y eliminación de ROS (catalasas y peroxidasas). La liberación de Fe de la proteína ferritina o de las enzimas que contienen grupos de Fe-S mediante la acción de radicales aniónicos superóxidos, con su consiguiente inactivación enzimática, contribuye a su acumulación intracelular. Todo esto induce la generación de ROS dependientes de Fe por el mecanismo directo (reacciones de Fenton y Haber-Weiss) e indirecto (Monteiro et al., 2023).

- 4) Disfunción mitocondrial: Las mitocondrias de las células son sensibles al estrés oxidativo. Las proteiopatías (amiloidopatía y taupatía) inducen la producción de ROS que pueden activar vías de muerte celular. Se ha encontrado daño mitocondrial como alteraciones en la bioenergía mitocondrial, fusión/fisión y mitofagia deteriorada (Monteiro et al., 2023).

3.1.3.4. Ferroptosis

La ferroptosis es una forma de muerte celular que depende del Fe. Inicia por estrés oxidativo, debido a la inactivación de GSH, finalizando en la acumulación de ROS lipídicos tóxicos. La acumulación de Fe en el cerebro es una señal de enfermedad neurodegenerativa (Monteiro et al., 2023).

En la EA, la acumulación de Fe se ve relacionada por varios aspectos:

- Generación de ROS.
- Aumenta la agregación y oligomerización de A β .
- Participa en la hiperfosforilación y agregación de Tau.

Existen tres características clave de la muerte celular ferroptótica:

1. Fe lábil redox-activo y enzimas de peroxidación dependientes de hierro (lipoxigenasas y CYP450) que catalizan la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados, formando radicales lipídicos peróxidos.
2. Presencia de fosfolípidos con colas de ácidos grasos poliinsaturados, una vez que la ferroptosis es impulsada por su peroxidación.
3. Falla en la eliminación de ROS lipídicos, contribuyendo al estrés oxidativo de lípidos debido a la ineficacia del sistema GSH-glutación peroxidasa 4 (GPX4). GPX4 utiliza GSH para disminuir hidroperóxidos lipídicos tóxicos en las membranas celulares (Monteiro et al., 2023).

El sistema antiportador Xc-, el cual promueve el intercambio de glutamato y cistina, ayuda a la biosíntesis de GSH al aportar cistina a nivel intracelular. Su inhibición agota GSH y a la subsecuente inactivación de GPX4, haciendo que las células sean más sensibles a la ferroptosis debido al aumento de producción de ROS lípidos (Monteiro et al., 2023).

Los quelantes de hierro y antioxidantes pueden inhibir la ferroptosis, haciéndolo un dependiente de hierro y lípidos ROS. Los mecanismos celulares implicados en el almacenamiento y absorción de Fe son esenciales para el control de la ferroptosis (Monteiro et al., 2023).

3.1.3.5. Microbiota intestinal

Existen unas 1000 especies y 7000 cepas de bacterias en el intestino, los principales filos son primeramente Firmicutes, que incluyen *Lactobacillus*, *Clostridium* y *Eubacterium*; y Bacteroidetes, con *Bacteroides* y *Prevotella* (Dissanayaka et al., 2024). La microbiota intestinal puede condicionar el eje intestino-cerebro (EIC), naciendo el término “eje microbiota-intestino-cerebro”. Este eje, al igual que el EIC, tiene una comunicación en dos sentidos por medio de los sistemas nervioso, inmune y endocrino. La microbiota intestinal es capaz de producir sustancias con la capacidad de impactar la actividad y función cerebral (Dissanayaka et al., 2024; Kowalski & Mulak, 2019; Pluta et al., 2020; Singh et al., 2024). Estudios en animales demuestran la capacidad reguladora de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), sintetizados por microorganismos de la microbiota intestinal, en la expresión de genes, epigenética

y neuroplasticidad (Singh et al., 2024). Del mismo modo, la microbiota intestinal sintetiza neurotransmisores y neuromoduladores como GABA, serotonina, acetilcolina, dopamina, histamina, colina, triptófano, AGCC, glutamato y aminas biogénicas (Kowalski & Mulak, 2019; Pluta et al., 2020; Singh et al., 2024).

Los cambios en la microbiota intestinal en pacientes con EA muestran tener una correlación con ciertos biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR). *Clostridiaceae* y *Erysipelotrichaceae* tuvieron una asociación con bajos niveles en los biomarcadores Tau fosforilado, la relación A β 42/A β 40 y Tau fosforilado/A β 42. También se encontró una asociación negativa entre la carga amiloide y una alta cantidad de *Lactobacillus*, y una asociación positiva entre *Akkermansia muciniphila* y atrofia en el lóbulo temporal medio (Dissanayaka et al., 2024).

Diferentes estudios en pacientes con EA y animales transgénicos con EA muestran que los filos Firmicutes, Proteobacteria y Bacteroidetes sufren alteraciones cuantitativas dentro de la microbiota intestinal. Un ejemplo es el estudio en pacientes con EA comparado a un grupo control, donde se encontró que los pacientes con EA tenían una menor cantidad de Firmicutes y mayor cantidad de Bacteroidetes. Además, otros estudios donde se utilizó secuenciación del ARNr 16s de heces fecales tanto en pacientes con EA y ratones transgénicos con el gen PPA se evidenció cambios significativos en la microbiota intestinal (Dissanayaka et al., 2024; Kowalski & Mulak, 2019; Pluta et al., 2020).

Finalmente, un estudio en donde se comparó la microbiota intestinal de pacientes con amiloidosis cerebral y pacientes sanos, se vio que los pacientes con amiloidosis cerebral tenían una mayor concentración de *Escherichia* y *Shigella*, así como una menor concentración de *Eubacterium*, teniendo *Escherichia* y *Shigella* una naturaleza proinflamatoria y *Eubacterium* antiinflamatoria (Dissanayaka et al., 2024; Singh et al., 2024).

Algunas bacterias de la microbiota intestinal son capaces de sintetizar péptidos amiloides o fibras amiloides de tipo curli. Una de estas bacterias es *Escherichia coli*, que es capaz de unirse y formar una biopelícula con función protectora contra factores físicos e inmunes, más aún, no se termina de comprender completamente su

asociación con la EA. Los amiloides bacterianos tienen una naturaleza de proteínas prion, provocando que otra proteína amiloidogénica forme una estructura β -plegada según estudios *in vivo* e *in vitro*. Un estudio en animales reveló un aumento del receptor tipo Toll 2 (TLR2), IL-6 y TNF en el cerebro al ser expuestos a bacterias productoras de curli (Kowalski & Mulak, 2019; Pluta et al., 2020).

3.1.4. Factores de riesgo

3.1.4.1. Factores de riesgo genéticos

Cerca del 70% del riesgo de desarrollar EA es debido a la genética. Como ya se mencionó anteriormente, el desarrollo de EA temprana es por las mutaciones en los genes *PPA*, *PSEN1* y *PSEN2*. Por el contrario, la EA tardía está asociada a polimorfismos en el gen *APOE*. (Silva et al., 2019).

Un estudio de la asociación de genoma completo (GWAS; abreviado en inglés) ha reportado un amplio número de genes que impactan de manera funcional *PPA*, 832 con propiedades moderativas en su metabolismo, con 8 localizadas dentro de los loci conocidos susceptibles de EA. Entre estos genes está el gen homólogo 2 de la familia fermitina (*FERMT2*), coactivador de β -3-integrina y proteína asociada a variaciones en $A\beta$ en el LCR (Armstrong, 2019).

Veinticinco mutaciones en el gen *PPA* están relacionados con EA y pueden ser causantes de la acumulación de $A\beta$ (Breijyeh & Karaman, 2020). De igual manera, una baja expresión de este gen puede llegar al aumento de $A\beta$ elevando los niveles de *PPA* madura y haciendo susceptible su reciclaje en la superficie celular. El gen del transportador ATP-binding-cassette A1 (*ABCA1*) puede tener un papel en la deposición y aclaramiento de $A\beta$, asociándose con algunas variantes de EA (Armstrong, 2019).

PSEN es una proteína integral de membrana con nueve dominios transmembrana ubicados en el retículo endoplasmático. La integración de *PSEN* al complejo γ -secretasa conlleva su transporte a la superficie de la célula, haciendo que influya con la síntesis de *PPA* (Armstrong, 2019). El gen *PSEN1* se encuentra en el cromosoma 14, mientras que el gen *PSEN2* en el cromosoma 1, cuentan con un 67% de similitud, difiriendo en el término N y una región hidrofílica (Breijyeh & Karaman, 2020).

Una mutación en el gen *PSEN1* implica una mejora en la escisión de γ -secretasa específica 42 de un PPA y consecutivamente un aumento de $A\beta$ (Armstrong, 2019). Rara vez hay una mutación en *PSEN2*, pero cuando la hay existe un aumento de la actividad de γ -secretasa, incrementando los niveles de $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ (Breijyeh & Karaman, 2020).

ApoE es una glucoproteína secretada en grandes cantidades en el hígado y en los astrocitos y algunas microglías del cerebro, se encarga de ser un ligando de endocitosis por receptores para el colesterol, el cual es esencial en la producción de mielina y el funcionamiento normal del cerebro (Breijyeh & Karaman, 2020). El gen APOE se localiza en el cromosoma 19, teniendo diferentes alelos expresados en diferentes frecuencias (ϵ_2 : 5-10%, ϵ_3 : 65-70% y ϵ_4 : 15-20%). Como se mencionó anteriormente, el alelo ϵ_4 es el principal factor de riesgo en EA esporádico, aumentando 3 veces su riesgo de desarrollo en heterocigosis y 12 veces en homocigosis (Silva et al., 2019). Se ha demostrado que apoE4 reduce el proceso cognitivo basado en puntuaciones de encuestas de aprendizaje de adultos involucrando la memoria y aprendizaje (Armstrong, 2019). Por otro lado, apoE2 reduce el riesgo de desarrollar EA (Silva et al., 2019).

El gen del receptor desencadenante 2 expresado en células mieloides (*TREM2*) se ubica en el cromosoma 6p21. La proteína TREM2 es un receptor que se expresa en la superficie de la microglía, células fagocíticas del sistema nervioso central. Se encarga de regular respuestas inflamatorias y fagocitos en el SNC. TREM2 junto con DAP12 activan la microglía y así estimulan la producción de las quimiocinas CCL19 y CCL21 y fagocitosis. Por otro lado, una deficiencia de TREM2 afecta la deposición del péptido $A\beta$, favoreciendo la acumulación de placas seniles (Silva et al., 2019).

GWAS ha encontrado asociación de la EA con los cromosomas 6, 9, 10, 11, 12, 14, 18 y 19. El gen receptor de Vitamina D (*RVD*) se localiza en el cromosoma 12 y se encarga de modular la actividad de la Vitamina D, una deficiencia de esta vitamina está relacionada a la EA. Otros genes que son considerados como factores de riesgo son: gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (*GAPDH*), variación genética en el gen

receptor de estrógeno (*ESR*), polimorfismos del gen de la clusterina y del gen de la transferrina (*Tf*) (Armstrong, 2019).

3.1.4.2. Factores de riesgo ambientales

Tabla 1. Factores de riesgo ambientales.

Factor de riesgo	Relación	Justificación
Contaminación en el aire	Se ha encontrado una relación entre la exposición a aire contaminado con estrés oxidativo, neuroinflamación y neurodegeneración.	Puede existir un aumento en la expresión y acumulación de A β 42, además de deterioro cognitivo (Breijyeh & Karaman, 2020).
Productos de glicación avanzada	Los productos de glicación avanzada (AGE's) tienen la capacidad de poder inducir estrés oxidativo e inflamación.	AGE's modifican receptores de superficie celular y proteínas corporales. El receptor AGE (RAGE) se encuentra en microglías y astrocitos. En el cerebro de pacientes con EA, se encontró que RAGE está sobreexpresado, además de que tiene funciones de ser transportador y receptor superficial celular para A β (Breijyeh & Karaman, 2020).
Metales	Los metales tóxicos (como el aluminio y plomo) han demostrado tener un efecto en EA.	Existe una acumulación de aluminio en áreas del cerebro como la corteza cerebral, hipocampo y cerebelo. Este metal interactúa con proteínas, haciendo que exista un

		desplegamiento, agregación y fosforilación como pasa con Tau. El plomo compite con sitios de unión de otros metales que tienen una función biológica, como el calcio. Modifica diferenciación neuronal y sinaptogénesis atravesando BHE. (Breijyeh & Karaman, 2020).
Infecciones	La acumulación de placas seniles y de NFTs igual puede ser causada por infecciones crónicas del SNC.	Portadores de HSV-1 también portan el gen <i>APOE4</i> . HSV-1 activa respuestas inflamatorias y un incremento de A β . La bacteria spirochete se centra en la corteza cerebral, donde se acumula y produce lesiones similares a las NFTs (Breijyeh & Karaman, 2020).

Nota. Recuperado de “Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment”, de Breijyeh, Z y Karaman, R., 2020, *Molecules*, 25, 24.

3.1.4.3. Factores de riesgo adquiridos

Tabla 2. Factores de riesgo adquiridos.

Factor de riesgo	Relación	Justificación
Envejecimiento	El envejecimiento es el principal factor de riesgo para desarrollar Alzheimer esporádico.	Pérdida de sinapsis y agrandamiento de los ventrículos (Gómez-Virgilio et al., 2022).

Enfermedades cerebrovasculares	Daños cerebrovasculares (como infartos hemorrágicos, infartos isquémicos, vasculopatías, etc) han demostrado aumentar el riesgo de demencia. En más del 50% de pacientes con Alzheimer <i>post mortem</i> se ha encontrado enfermedad vascular parenquimatosa.	Daños vasculares llevan a un incremento de PPA, lo que lleva en un aumento del péptido A β . Daño en BHE no permite la expulsión del péptido A β . Este excesivo almacenamiento de Amiloide en el cerebro provoca disfunciones neuronales y a una aceleración en el proceso neurodegenerativo (Gómez-Virgilio et al., 2022; Silva et al., 2019).
Hipertensión	Se ha encontrado que, en una edad media, la hipertensión tiene efectos negativos con la capacidad cognitiva (Gómez-Virgilio et al., 2022).	La hipertensión puede causar modificaciones en la pared vascular, lo que lleva a una hipoperfusión, isquemia e hipoxia cerebral, favoreciendo el desarrollo de EA. Las isquemias cerebrales pueden acumular PPA y A β . La hipertensión puede causar la disfunción de BHE (Gómez-Virgilio et al., 2022; Silva et al., 2019).
Diabetes tipo 2	Varios mecanismos están relacionados con un mayor riesgo de desarrollar EA: resistencia a la	Modelos en animales han demostrado que la resistencia y deficiencia de insulina promueve la acción de las β -secretasas y γ -secretasas, junto con

	insulina, deficiencia de insulina, deterioro en el receptor de insulina, toxicidad por hiperglicemia, etc (Silva et al., 2019).	una reducción en la expulsión de Aβ, lo que causa su acumulación. Así mismo, la deficiencia o resistencia a insulina inducen la hiperfosforilación de Tau, formando NFTs (Silva et al., 2019). Se ha visto una relación entre la resistencia a la insulina y la presencia de placas seniles (Gómez-Virgilio et al., 2022).
Obesidad	Significativa e independientemente asociada con el riesgo de desarrollar EA.	La obesidad en edad media es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia (Silva et al., 2019). Se cree que cambios metabólicos debido a la obesidad lleva a afectar el sistema nervioso debido a muerte celular por apoptosis o necrosis por la alteración de la plasticidad neuronal (Armstrong, 2019).
Dislipidemia	Los pacientes con Alzheimer tienen un colesterol 10% mayor al de una persona sana.	La Hipercolesterolemia afecta BHE. Estudios en animales demuestran un aumento en la deposición del péptido Aβ, además de un aumento en NFTs, deterioro cognitivo, neuroinflamación, disfunción de neuronas colinérgicas, etc (Silva et al., 2019).
Estrés	El estrés promueve el aumento del péptido Aβ y Tau hiperfosforilado.	El estrés por hiperactivación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS) causa un aumento en la producción de cortisol y un seguido aumento del péptido Aβ en el

		hipotálamo y la corteza prefrontal según estudios en animales. Un estrés crónico por hiperactivación también causa un incremento en la acumulación de Tau hiperfosforilado y neurodegeneración en ratones (Silva et al., 2019).
Depresión	Relacionada con el desarrollo de demencia en edades más avanzadas.	Zverova y col, observaron mayor odds ratio para el deterioro cognitivo en presencia de niveles de cortisol, pacientes con EA y síntomas de depresión (Silva et al., 2019).
Tabaquismo	Aumenta el estrés oxidativo y la acción proinflamatoria en el sistema inmune. Además de llevar a enfermedades cerebrovasculares.	14 estudios de cohorte sin ninguna asociación a la industria tabaquera demostraron un riesgo relativo en relación con el Alzheimer (Silva et al., 2019).
COVID-19	Efectos negativos en la función cognitiva después de un fuerte proceso inflamatorio sistémico.	El virus se mueve por todo el cerebro, inflamando y haciendo cambios degenerativos a largo plazo, llevando a déficit cognitivos y la aparición de síntomas neuropsiquiátricos (Gómez-Virgilio et al., 2022).

3.1.5. Biomarcadores

Un biomarcador es un indicador de procesos biológicos normales y patogénicos, además de ser indicador de efectos farmacológicos en cualquier terapia (Khan et al., 2020). En el caso de EA puede ser utilizado en el diagnóstico, idealmente antes de la aparición de síntomas. Se utilizan principalmente encuestas cognitivas, neuroimágenes y la detección de distintos biomarcadores. (Monteiro et al., 2023).

3.1.5.1. Tomografía por emisión de positrones (TEP)

TEP junto con el análisis del LCR, son los principales biomarcadores para el diagnóstico de EA. TEP sirve para la toma de decisiones diagnósticas, su certeza en el diagnóstico y en gestionar el manejo de pacientes con deterioro cognitivo (Khan et al., 2020).

- TEP-Amiloide: TEP-Amiloide es el biomarcador más utilizado en ensayos clínicos (Khan et al., 2020; Monteiro et al., 2023). Es el mejor utilizado para descartar EA (Scheltens et al., 2021).
- TEP-Tau: Relacionado con déficits cognitivos, especifica diferentes fenotipos de EA y predice las tasas subsecuentes de disminución cognitiva y atrofia. Además, diferencia entre la taupatía por EA y otras taupatías neurodegenerativas (Scheltens et al., 2021).
- TEP-Fluorodesoxiglucosa: Molécula de glucosa radiomarcada, evalúa la presencia de lesiones con alto metabolismo glucolítico. Una disfunción sináptica, metabólica y pérdida neuronal se reflejan por medio de hipometabolismo (Monteiro et al., 2023). TEP-18-fluorodesoxiglucosa es el utilizado y es un diferenciador de enfermedades neurodegenerativas. Igual puede predecir el desenlace clínico a corto plazo (Scheltens et al., 2021).
- Marcadores TEP dirigidos a la proteína vesicular sináptica 2A (SV2A): Biomarcador de pérdida sináptica, permite cuantificar la densidad de SV2A en el cerebro (Monteiro et al., 2023). En pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y EA se ha visto una disminución en la unión y densidad de SV2A en el hipocampo (Monteiro et al., 2023; Scheltens et al., 2021).

3.1.5.2. Imagen por Resonancia Magnética (IRM)

La IRM es recomendable como el primer biomarcador después de una evaluación clínica (Scheltens et al., 2021). Es utilizado en pacientes con demencia por ser considerado un detector neurodegenerativo. Puede medir atrofia cerebral, de materia gris y regional, además de espesor cortical superficial (Monteiro et al., 2023). Para pacientes con EA y con un antecedente de DCL de atrofia cerebral regional, una IRM de la pérdida de volumen temporal medial es el biomarcador ideal para evaluar su desarrollo (Khan et al., 2020).

3.1.5.3. Biomarcadores de fluidos

A β y Tau fosforilada pueden de igual manera ser medidos por medio de biomarcadores de fluidos corporales.

- Marcadores de LCR

- 1) A β 40 y A β 42: Debido a la formación de placas seniles, se espera una disminución en los niveles de A β en el LCR (Khan et al., 2020; Monteiro et al., 2023). Para mejorar su precisión, se utiliza la relación de la concentración de agregación del péptido soluble A β 40, siendo un reemplazo del péptido A β 42, resultando en una correlación del 100% con TEP-Amiloide (Monteiro et al., 2023).
- 2) Tau total y fosforilado: Existe un aumento en estos dos biomarcadores (Khan et al., 2020). Un incremento en Tau fosforilado reafirma su fosforilación y subsecuente formación de NFTs. Mientras que Tau total nos señala la intensidad de la degeneración neuronal, Tau se libera de las neuronas degeneradas (Monteiro et al., 2023).
- 3) Proteína dendrítica neurogranina: Localizada en las espinas dendríticas y responsable por recibir e integrar información, es un biomarcador de disfunción y degeneración sináptica. Tiene una buena especificidad en pacientes con EA (Scheltens et al., 2021), haciendo que este biomarcador aumente (Monteiro et al., 2023).

- Biomarcadores de suero y plasma

- 1) Luz de neurofilamento (LNf): LNf es una proteína del citoesqueleto axonal expresada en axones mielinizados. Sus niveles aumentan y puede ser medible tanto en el LCR como en el plasma/suero (Monteiro et al., 2023; Scheltens et al., 2021). Este biomarcador indica daño y degeneración neuronal.

3.2. Compuestos polifenólicos y Alzheimer

La EA es una afección compleja, integrada por una variedad de mecanismo patológicos, como la formación de A β , NTFs, estrés oxidativo, neuroinflamación, etc. Esto combinado a los pocos tratamientos médicos disponibles, hace que nazca la necesidad de tomar medidas alternativas para el manejo y prevención de la enfermedad. Se ha postulado el efecto que tiene la dieta en el manejo de la EA. Estudios demuestran que existen efectos benéficos con una adecuada nutrición, estos efectos están relacionados en la prevención y desarrollo de la enfermedad (Bukhari, 2022).

Se ha evidenciado que una gran variedad de nutrientes como algunas vitaminas, minerales y ácidos grasos tienen un efecto significativo en relación con la EA, ya que poseen propiedades antiinflamatorias y/o antioxidantes que pueden reducir el riesgo de desarrollar esta enfermedad (Bukhari, 2022; Guarnieri et al., 2024). También, se cree que los probióticos y prebióticos puedan influir en la EA, aunque aún se requieren de mayores estudios (Dissanayaka et al., 2024). Debido a la única y diversa forma en la que cada uno de estos nutrientes y compuestos se relacionan con la EA, tanto en su mecanismo de acción como en los efectos benéficos que producen en la enfermedad, la información recolectada resulta demasiado amplia para poder ilustrarla en esta sección, es por ello que en el **ANEXO 1** se puede apreciar el efecto que tienen estos compuestos y nutrientes en la EA.

Un grupo de compuestos naturales que ha ganado mayor atención de estudio en los últimos años son los polifenoles. Los polifenoles son fitoquímicos naturales que se caracterizan por poseer anillos fenólicos en su estructura química. Existen alrededor de 8000 compuestos polifenólicos provenientes de diferentes alimentos, en los que comúnmente se encuentran las frutas, vegetales, té, café y vino (Bukhari, 2022; Chen et al., 2025).

El consumo de estos compuestos evidencia su importancia en la prevención de diversas enfermedades, como lo son el cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. En cuanto a la EA, los polifenoles han sido de interés por su potencial como método terapéutico ya que, además de sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, son capaces de inhibir la agregación de A β y la hiperfosforilación de la proteína Tau, a la vez que estimulan la neurogénesis, neuroplasticidad y función mitocondrial. Además, se cree que sus efectos benéficos son en parte a nuevas rutas y objetivos terapéuticos por medio de la modulación intracelular de vías de señalización, la expresión génica y actividad enzimática en enfermedades neurodegenerativas (Bukhari, 2022; Chen et al., 2025).

Sin embargo, los polifenoles también se caracterizan por tener una baja biodisponibilidad, una penetración limitada de la BHE y una degradación metabólica acelerada, haciendo que limita su potencial. Existen polifenoles como la curcumina y el resveratrol con la capacidad de poder cruzar la BHE, siendo buenas opciones para un estudio exhaustivo (Bukhari, 2022; Chen et al., 2025).

3.2.1. Curcumina

La curcumina es un polifenol proveniente de la cúrcuma que ha sido utilizado en la medicina tradicional debido a sus varias propiedades, como ser antioxidante, antiinflamatorio, antiviral, anticarcinogénico, etc (Bukhari, 2022; Tang & Taghibiglou, 2017). En el estudio de la EA, se ha visto que actúa directamente en la proteína Tau y en A β . Estudios muestran la capacidad de la curcumina en prever la agregación de nuevos A β e inclusive en disminuir el tamaño de los restantes. Protege a las neuronas de la toxicidad de A β , y a las células endoteliales del estrés oxidativo inducido por A β (Śliwińska & Jeziorek, 2021). Un estudio en ratones transgénicos ingiriendo una dosis de curcumina demostró regular la expresión de BACE1, disminuyendo así la producción de A β . Así mismo, BACE1 fue inhibida por la curcumina en un estudio *in vitro* (Tang & Taghibiglou, 2017).

En cuanto a la proteína Tau, la curcumina puede prevenir la hiperfosforilación de Tau inhibiendo la enzima glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK-3 β), la cual se encarga de modular la fosforilación de esta proteína (Guarnieri et al., 2024).

Además: 1) sirve de apoyo a los macrófagos en eliminar las placas seniles; 2) evita la proliferación en microglías según pruebas en células de ratas; 3) aumenta la cantidad de glutatión y de enzimas antioxidantes como el superóxido dismutasa y catalasa; 4) inhibe la glutamina sintasa (marcador de astrocitos); y 5) eleva la expresión del 2'3' nucleótido cíclico 3'-fosfohidrolasa (CNP) (marcador de oligodendrocitos), inhibiendo la proliferación de astrocitos (Guarnieri et al., 2024; Śliwińska & Jeziorek, 2021).

3.2.2. Resveratrol

El resveratrol es un polifenol natural con dos formas isoméricas: el cis-resveratrol y el trans-resveratrol, siendo el último el más estable y el que se encuentra mayormente. Estudios *in vitro* demuestran sus propiedades anticancerígenas, antiagregante plaquetario, antiinflamatorio, antialérgico, etc (Gambini et al., 2013). A sí mismo, posee efectos neuroprotectores, siendo antagonista en la formación de ROS y disminuyendo la producción de A β al ser capaz de activar la proteína sirtuina-1 desacetilasa dependiente de NAD (SIRT1), proteína nuclear envuelta en desacetilar factores de transcripción regulatorias de vías metabólicas centrales. Además, al inducir la activación de SIRT1, participa en los astrocitos y microglías al inhibir la señalización nuclear del complejo proteico factor nuclear kappa B (NF- κ B) cuando existe neuroinflamación y neurotoxicidad por péptidos A β , esto mediante la modificación de la subunidad del factor de transcripción p65 de NF- κ B (RelA). En un modelo de neuroinflamación inducida por lipopolisacáridos se vio que el resveratrol tiene efectos antiinflamatorios al reducir lipoperoxidación y a su vez logró prevenir el deterioro de aprendizaje y memoria. El resveratrol inhibe GSK-3 β , oponiendo la disfunción mitocondrial mediada por el hierro. Su efecto antioxidante en la EA puede verse al inhibir los genes prooxidantes de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH) y mieloperoxidasa, además de inducir enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasas, tioredoxina y glutatión peroxidasa) (Anekonda, 2006; Guarnieri et al., 2024).

Grandes cantidades de resveratrol (3 g/kg peso/día) pueden ser perjudiciales, ya que reduce el apetito y lleva a una subsecuente pérdida de peso. De la misma manera,

puede causar diarrea, vómito, leucocitosis, reducción en hemoglobina, hematocrito y eritrocitos (Śliwińska & Jeziorek, 2021).

3.2.3. Catequinas

Las catequinas que se encuentran en el té verde son fuertes antioxidantes y tienen efectos protectores contra la neurodegeneración. Reducen los niveles de ROS en el plasma y en el hipocampo, evitando así un deterioro cognitivo inducido por A β . Las catequinas igualmente pueden quelar tanto el Fe como el Cu acumulado en el cerebro, permitiendo cambios positivos en el comportamiento por un deterioro cognitivo. Las catequinas además tienen propiedades antiinflamatorias, actuando en citoquinas y elementos citotóxicos que pueden causar muerte neuronal (Guarnieri et al., 2024).

El galato de epigallocatequina (EGCG) ha demostrado tener efectos neuroprotectivos, siendo antiinflamatorio y antiaterogénico. Por otro lado, EGCG puede disminuir la acumulación de A β y la hiperfosforilación de Tau (Stefaniak et al., 2022). En un estudio en pacientes con EA post-mortem, EGCG pudo destruir ovillos de Tau (Guarnieri et al., 2024).

3.2.4. Quercetina

Sus principales propiedades son antioxidantes y en optimizar el desarrollo cognitivo, la memoria y el aprendizaje. Neutraliza radicales libres e inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa. Por otro lado, igual puede disminuir la regulación de NF- κ B y de la isoforma inducible de óxido nítrico sintasa (iNOS) para así inhibir la neuroinflamación. Iso-quercetina, un metabolito de quercetina, destaca por mejorar el desarrollo cognitivo y la plasticidad sináptica. Un estudio en ratones pudo observar que quercetina revierte la hiperfosforilación de las proteínas Tau por la vía MAPK y las vías de señalización PI3K, Akt y GSK-3 β . Por otra parte, quercetina inhibe la neuroinflamación al reducir la producción de óxido nítrico y citoquinas inflamatorias (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12) y la Ciclooxygenasa 2 (COX-2) en macrófagos (Guarnieri et al., 2024).

3.2.5. Kaempferol

Kaempferol (KMP) ha evidenciado tener efectos en la EA, como el mermar el daño cerebral causado por isquemia, estrés oxidativo y la deposición de A β . El KMP protege

a las neuronas del efecto tóxico que tienes las altas concentraciones de glutamato, regulando factores apoptóticos (Bcl-2, Bid y MAPK) para así poder modular la afluencia de calcio inducida por glutamato y la producción de ROS. El KMP aumenta las enzimas antioxidantes en el cerebro (superóxido dismutasa y glutatión), disminuye los niveles de TNF- α y malondialdehídos (Guarnieri et al., 2024).

3.2.6. Luteolina

La luteolina es una flavona con características antioxidantes y antiinflamatorias. Actúa en el hipocampo, siendo un inhibidor de la enzima BACE1, disminuyendo así la deposición de A β y mejorando el deterioro cognitivo. La luteolina también tiene efecto en la proteína Tau, disminuyendo su fosforilación por medio de la inhibición GSK-3 β , así como su acumulación, según estudios hechos en ratones. Otro estudio en ratas evidenció el poder antiinflamatorio de la luteolina, al regular negativamente citoquinas proinflamatorias, como iNOS, TNF- α , IL6 y COX-2, y por el otro lado, fomentar el aumento en los niveles de IL10, una citoquina antiinflamatoria. Una característica de esta flavona es el tener efectos gastrointestinales, al poder inhibir *Alistipes*, *Helicobacter*, y *Oscillibacte*, causantes de inflamación (Guarnieri et al., 2024).

3.2.7. Morin

En ambos modelos, *in vitro* e *in vivo*, se evidenció la capacidad antioxidante, apoptótica y antiinflamatoria de morin. Un estudio en neuronas corticales de ratas demostró que morin protegía contra la excitotoxicidad del glutamato. Otro estudio probó lo mismo, pero contra la neurotoxicidad de A β , inhibiendo su agregación (Guarnieri et al., 2024).

3.2.8. Oleocantal

El Oleocantal es un polifenol proveniente del aceite de oliva extra virgen, previene la agregación tanto de A β como de la proteína Tau, facilitando la eliminación de A β por la BHE. Muestra tener efecto los astrocitos, al poder disminuir la activación inflamatoria mediada por los oligómeros A β . El Oleocantal puede regular positivamente proteínas transportadoras de A β , como P-glicoproteína (P-gp) y la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP1), mejorando la salida y eliminación de péptidos amiloides (Guarnieri et al., 2024).

3.2.9. Dieta y Alzheimer

Los diferentes tipos de polifenoles se pueden encontrar en una amplia variedad de plantas y alimentos, con los que puede ejercer sus propiedades neuroprotectoras. De la misma forma, existen varios alimentos que son considerados una buena fuente de vitaminas, minerales, ácidos grasos y compuestos con evidencia de tener efecto en la EA. Conocer estos alimentos fuente es fundamental para lograr una aproximación acertada en cuanto al tratamiento nutricional de la EA. En el **ANEXO 2** se ilustran los alimentos que son buena fuente de todos estos nutrientes y compuestos con efecto en la EA. De hecho, existen dietas con evidencia de tener efecto en la EA. Entre estos se encuentran la dieta mediterránea, la dieta DASH y la dieta de intervención Mediterránea-DASH para retrasar la neurodegeneración (MIND por sus siglas en inglés) (Stefaniak et al., 2022).

3.2.9.1. Dieta de intervención Mediterránea-DASH para retrasar la neurodegeneración

La dieta MIND (por las siglas en inglés para “Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay”) es un régimen alimentario producto de la combinación de la dieta Mediterránea y la dieta DASH. Tiene el propósito de disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas y mejorar la capacidad cognitiva. La dieta MIND consiste principalmente de diez productos alimenticios con propiedades benéficas para la salud cerebral (Tabla 3). Esta dieta está constituida en su mayor parte por alimentos de origen vegetal, en los cuales se encuentran algunos polifenoles (Śliwińska & Jeziorek, 2021; Stefaniak et al., 2022).

Un estudio de cohorte realizado en personas de 58 a 98 años por 4 años y medio analizó la relación entre la dieta MIND y desarrollar la EA. Se mostró una asociación lineal y significativa entre la dieta MIND y un riesgo disminuido de desarrollar EA. Los participantes en el 3er tercil de puntaje de dieta MIND redujeron 53% su tasa de desarrollar EA comparados con los participantes del 1er tercil. De igual manera, los participantes del 2do tercil redujeron significativamente su tasa de desarrollar ED comparados con el 1er tercil un 35% (Morris et al., 2015).

Tabla 3. Alimentos que conforman la dieta MIND.

Alimento	Porciones recomendadas por semana
Verduras de hoja verde	≥6
Otros vegetales	≥1
Nueces	≥5
Arándanos	≥2
Legumbres	≥3
Granos enteros	≥3
Carne blanca	≥2
Pescados y mariscos	1
Aceite de oliva	Fuente principal de aceite
Vino	1

Nota. Recuperado de “Diet in the Prevention of Alzheimer’s Disease: Current Knowledge and Future Research Requirements” de Stefaniak, O., Dobrzyńska, M., Drzymała-Czyż, S., y Przysławski, J., 2022, *Nutrients*, 14, 21.

3.2.9.2. Consumo de alimentos en el país y el estado de Hidalgo

Como puede observarse en la Tabla 4, los grupos de alimentos mayormente consumidos en la población mexicana son cereales y tubérculos (30.1%), productos de origen animal (15.9%) y productos altos en grasas saturadas y/o azúcares añadidos (15.6%) (Aburto et al., 2022).

Tabla 4. Grupos de alimentos consumidos en México.

Grupo(s) de alimento(s)		Porcentaje de distribución energética	Gramos
Cereales y tubérculos	Granos enteros	21.5	179
	Granos refinados	7.6	43
	Tubérculos	1.0	22
Leguminosas y nueces	Leguminosas	3.6	21
	Nueces	0.2	1
Leche y productos derivados	Bajo en grasa	0.4	12
	Alto en grasa	6.8	135
	Azúcar añadido	0.9	19
Productos de origen animal	Huevos	2.8	33
	Carne roja	6.4	52
	Carne blanca	4.0	46
	Pescado y mariscos	0.7	11
	Carne procesada	2.0	16
Frutas y verduras	Frutas	3.7	105
	Verduras	2.4	127
	Jugos 100% natural	0.3	15
Grasas y aceites		8.7	30
Bebidas azucaradas	Manufacturadas	6.0	271
	Hechas en casa	3.9	269
	Bebidas alcohólicas	0.6	74
Productos altos en grasas saturadas y/o azúcares añadidos	Bollería y cereales preparados con azúcares añadidos	9.4	47
	Dulces y edulcorantes	2.1	12
	Postres	1.7	17
	Snacks salados	2.4	13

Nota. Recuperado de “Dietary intake of the Mexican population: comparing food group contribution to recommendations, 2012-2016” de Aburto, T.C., Batis, C., Pedroza-Tobías, A., Pedraza, L.S., Ramírez-Silva, I., y Rivera, J.A., 2022, *Salud Pública de México*, 64, 3.

La tabla 5 describe el porcentaje de consumo de los diferentes grupos alimenticios. El grupo de mayor consumo en la población hidalguense, omitiendo el grupo de agua, fue el de bebidas no lácteas endulzadas (79.0%). Después de este grupo se encuentra el grupo de carnes no procesadas (48.8%) y el grupo de frutas (47.6%) (*Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Resultados de Hidalgo*, 2020).

Tabla 5. Grupo de alimentos consumidos en Hidalgo.

Grupo de alimento	Porcentaje
Grupos de alimentos recomendables para consumo cotidiano	
Frutas	47.6
Verduras	30.9
Leguminosas	43.2
Carnes no procesadas	48.8
Agua	86.5
Huevo	20.0
Lácteos	45.9
Grupos de alimentos no recomendables para consumo cotidiano	
Carnes procesadas	4.8
Comida rápida y antojitos mexicanos	18.3
Cereales dulces	33.3
Botanas, dulces y postres	26.1
Bebidas no lácteas endulzadas	79.0
Bebidas lácteas endulzadas	13.5

Nota. Recuperado de “Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Resultados Hidalgo 2018”, 2020, *Instituto Nacional de Salud Pública*.

3.3. Bioinformática

La bioinformática, derivada de las palabras “biología” e “informática”, es comprendida como un campo interdisciplinario que hace uso de métodos, softwares y herramientas computacionales para el manejo y entendimiento de datos biológicos. Este campo abarca las áreas de las ciencias computacionales, matemáticas y biológicas principalmente. Hace uso de “laboratorios secos” y sus estudios son denominados *in silico*. La generación del conocimiento biológico, sobre todo en genomas, biomoléculas y organismos, así como sus interacciones y evolución, hace que se siga acumulando una gran cantidad de información compleja. Es por ello que la informática es clave para poder guardar, visualizar y analizar toda esa información. (Mitra et al., 2022; Aruna. Pal, 2022).

El surgimiento de la bioinformática remota en los años 60’s por la necesidad de resolver enigmas que se tenían sobre la genética y el genoma humano. La creación de softwares de siguiente generación y el comienzo del Proyecto del Genoma Humano hizo que la bioinformática pudiera trabajar con material genérico, algo que antes no era accesible. En los últimos 20 años han existido avances tecnológicos que permitieron a la bioinformática ser parte del crecimiento de otras disciplinas como lo es la química médica, la filogenética, las técnicas de imagen, la genómica, la fluxómica, la metagenómica y la biología de sistemas. A su vez, el uso de la bioinformática puede implicar una disminución en el costo y energía de recursos que normalmente se utilizaban en protocolos de “laboratorios húmedos” (Mitra et al., 2022). En la actualidad, la bioinformática tiene una amplia gama de funciones en diferentes campos, entre ellos está la nutrición.

3.3.1. Bioinformática en la nutrición

La bioinformática ha realizado un gran progreso en varios campos de las ciencias de la vida. Al gestionar y analizar la gran cantidad de datos, las personas pueden interpretarlos con mayor facilidad (Jaiwal et al., 2019). En este sentido, la nutrición se ha beneficiado en varios aspectos, al estar integrada de varias disciplinas, puede crecer en varias áreas. En el área de la investigación en nutrición, la bioinformática permite: comprender mecanismos de acción de nutrientes, acceder a datos,

estandarizar experimentos (como los metanálisis), desarrollar bases de datos, generar o investigar hipótesis, etc (Lemay et al., 2007). En la ciencia de alimentos, la bioinformática puede mejorar la seguridad alimentaria, la calidad nutricional y las técnicas de procesamiento de alimentos por medio de: identificar compuestos bioactivos en alimentos; desarrollar modelos predictivos de deterioro alimentario; usar métodos computacionales para la aceptación sensorial; mejorar el proceso de producción y residuos por medio de algoritmos, etc (Vukić et al., 2025).

El acelerado crecimiento de las ciencias ómicas, como la genómica y proteómica, hizo que la bioinformática pudiera desarrollarse a la par. Esto trajo como consecuencia que el estudio de estas ciencias ómicas y su subsecuente disponibilidad de información abrieran paso al entendimiento más profundo de variaciones genéticas envueltas en el metabolismo o respuesta de nutrientes. Estudiando la relación entre la dieta, la genética y la salud, se formó una nueva área de estudio, la nutrigenómica (Jaiwal et al., 2019; Kumar-Singh, 2024).

3.3.2. Nutrigenómica

La nutrigenómica estudia la relación entre los nutrientes consumidos en los alimentos y la expresión genética. Siendo más específicos, utiliza métodos moleculares para analizar el efecto de nutrientes en el genoma de una persona que tendrá diferencias individuales y diferentes reacciones a nutrientes (Uwera, 2024). Al igual que su sucesora, la nutrigenómica forma parte de varias disciplinas. Investiga los efectos de la dieta sobre el genoma, epigenoma, la expresión de ARN y microARN (transcriptómica), la expresión de proteínas (proteómica), y cambios en metabolitos (metabolómica). La bioinformática es crucial en la nutrigenómica, ya que se gestionan e interpretan grandes cantidades de datos, además de ser útil en el análisis de la información (Fenech et al., 2011).

Los principios de la nutrigenómica son: la dieta como un factor de riesgo en individuos con circunstancias específicas en el desarrollo de enfermedades; los componentes de alimentos afectan el genoma al modificar la expresión o estructura genética; y los genes regulados por la dieta participan en el desarrollo, progresión o severidad de enfermedades crónicas (Pal, 2022).

En base a esto, la nutrigenómica puede aplicarse en la nutrición de distintas maneras. Una manera es por medio de la nutrición personalizada, al estudiar el material genético, se pueden realizar dietas específicas y mejor adaptadas al individuo (Kumar-Singh, 2024; Uwera, 2024). Esto igual puede ser aplicado en la nutrición clínica, ya que al saber cómo la dieta afecta el material genético de una persona, el nutricionista puede elaborar mejores tratamientos dietéticos o alimentos funcionales para mejores resultados en el desarrollo del paciente. Esto igual puede ayudar a elevar la eficacia en el tratamiento médico (Kumar-Singh, 2024).

La nutrigenómica sirve de apoyo en la precisión médica por medio del modelado, acoplamiento y simulación de moléculas a nivel atómico por medio de herramientas computacionales (Kumar-Singh, 2024). El diseño de fármacos asistido por computadora (CADD por sus siglas en inglés) es una técnica utilizada para el descubrimiento y desarrollo de fármacos. Su objetivo es predecir si cierto compuesto tiene potencial para tener cierto efecto después de ser unido a un blanco biológico. Esta técnica se divide en dos grupos: diseño de fármacos basado en la estructura (SBDD por sus siglas en inglés) y diseño de fármacos basado en ligandos (LBDD por sus siglas en inglés). La elección para el uso de cualquiera de las dos técnicas será en base a la disponibilidad de la estructura del blanco biológico (Kumar-Singh, 2024; Aruna. Pal, 2022).

Aunque el CADD es normalmente utilizado en la elaboración de fármacos, también ha servido en la elaboración de nutraceuticos y la respectiva identificación de sus posibles blancos en el tratamiento de enfermedades. Un nutraceutico es un compuesto tomado de alguna fuente alimenticia con potencial para mejorar la salud o prevenir enfermedades. Para lograr esto, se hace uso del “docking” molecular (Agu et al., 2023; Permatasari et al., 2024).

3.3.3. “Docking” molecular

El “docking” molecular (también llamado acoplamiento molecular) es una herramienta computacional que permite predecir la estructura que surgirá entre la interacción de dos o más moléculas por medio de conformaciones 3D. En varias ocasiones se utiliza para determinar el acoplamiento que tiene un ligando dentro de algún sitio de unión de

una proteína. De manera general, para poder realizar “docking” molecular es necesario del receptor, el ligando y de un programa para realizar el “docking”. Este último se encarga de realizar dos funciones esenciales, las cuales son 1) realizar un muestreo del ligando de estudio por medio de un algoritmo y 2) manejar una función de puntuación para asignar un puntaje a cada conformación en base a su afinidad de unión; el programa ordena cada pose por medio del puntaje. Así, el programa determina la interacción ligando-receptor, la orientación del ligando dentro de la proteína y la puntuación obtenida de esa interacción (Agu et al., 2023; Coumar, 2021).

3.3.3.1. Algoritmo de muestreo

Este algoritmo es el que dicta las diferentes conformaciones (o poses) y direcciones posibles que tendrá el ligando dentro del sitio de unión seleccionado de la proteína blanco. De manera general, los algoritmos de muestreo están divididos de la siguiente manera (Agu et al., 2023; Coumar, 2021; Huang & Zou, 2010):

- Sistemático o método directo:
 - I. Búsqueda conformacional
 - II. Fragmentación
 - III. Búsqueda exhaustiva
- Método estocástico o método aleatorio
 - I. Monte Carlo
 - II. Algoritmo genético
 - III. Búsqueda tabú

3.3.3.2. Función de puntuación

La función de puntuación evalúa todas las conformaciones generadas por el algoritmo de muestreo tomando en cuenta la afinidad de unión y la energía de unión del ligando. Esto lleva a la identificación de las conformaciones con mejor rotación y estructura para la proteína blanco y las ordena de mejor a peor. Existen tres categorías (Agu et al., 2023; Coumar, 2021; Huang & Zou, 2010):

- 1) Basados en campos de fuerza
- 2) Función empírica
- 3) Basados en conocimiento

3.3.3.3. Programas de “docking” molecular

Como se ha mencionado, un programa de “docking” molecular contiene los algoritmos necesarios para conocer las posibles conformaciones de un ligando y la puntuación de cada una de ellas al unirse a un receptor de estudio. Existe una amplia variedad de programas, de los cuales, cada uno está constituido por cualquiera de diferentes tipos de algoritmos de muestreo y funciones de puntuación (Tabla 6). Entre estos, Autodock es uno de los más populares, Es un software gratuito de libre acceso el cual ha sido de los más utilizados en los últimos años. Fue creado con el propósito del desarrollo de fármacos, conociendo las interacciones moleculares, para así identificar candidatos terapéuticos y nuevos tratamientos. Utiliza el método rápido basado en cuadrículas para la evaluación de la energía y el acoplamiento del ligando (Butt et al., 2020; S. Pal et al., 2025).

Otro programa es Autodock Vina, que al igual que Autodock, es gratuito y de libre acceso, con la capacidad de determinar la afinidad de la unión del ligando a gran velocidad. Se caracteriza por ser sencillo de manejar, además de contar con capacidades de un procesador paralelo. Puede determinar la afinidad de unión tanto de ligandos pequeños en moléculas (péptidos, proteínas y genes) como de ligandos grandes en proteínas (Butt et al., 2020; S. Pal et al., 2025).

Sin embargo, igual existen programas especializados en la visualización y modelado de estructuras, que a su vez contienen o tienen acceso a los programas de “docking” molecular. El programa de Chimera es un software con la capacidad de visualizar y analizar estructuras moleculares, incluyendo proteínas, ácidos nucleicos y pequeñas moléculas. Cuenta con la función de “Dock Prep”, capaz de agregar hidrógenos, asignar cargas y generar superficies moleculares para la preparación del “docking” molecular. Además, Chimera tiene acceso al programa Autodock Vina, con el que se puede generar el “docking” molecular como tal, arrojando las conformaciones formadas del ligando dentro del receptor blanco (Agu et al., 2023; Butt et al., 2020).

Las conformaciones generadas en el programa muestran además información de importancia, como lo es la desviación cuadrática media (RMSD). La RMSD es una métrica común que se utiliza para cuantificar la similitud o disimilitud estructural entre

dos o más estructuras. Proporciona una medida del desplazamiento atómico promedio entre átomos equivalentes en las estructuras superpuestas (Torres et al., 2019). El RMSD igualmente sirve para poder cuantificar la calidad de la reproducción de una pose de unión conocida al comparar la pose resultante del ligando con la de su fuente cristalográfica experimental (Velázquez-Libera et al., 2020).

Avogadro es un programa especializado en la edición y visualización de moléculas. Es utilizado en diferentes áreas de la ciencia, como la química computacional, modelación de moléculas, bioinformática, ciencia de materias, etc (Avogadro, s/f). Además, Avogadro permite diseñar moléculas y calcular parámetros en base a la molécula diseñada. Dentro del programa es posible mejorar la estabilidad de una molécula por medio de la optimización de la energía. La herramienta de auto-optimización de Avogadro permite minimizar la energía de la molécula ajustando la longitud y ángulos de los enlaces, generando la forma más estable de la molécula (Rajendran et al., 2023).

Otro programa es Discovery Studio, un software para la modelación y simulación molecular. Entre sus funciones están el “docking” molecular, modelación proteica y análisis de simulaciones de dinámica molecular. Discovery Studio utiliza algoritmos como GOLD, CDOCKER y LibDock para arrojar las diferentes conformaciones del ligando y organizarlas en base a la energía de unión. También es capaz tanto de visualizar y analizar resultados de “docking” molecular como de comparar las uniones de diferentes ligandos en la misma proteína de interés (Agu et al., 2023).

Tabla 6. Programas de “docking” molecular.

Nombre	Algoritmo de muestreo	Funciones de puntuación	Referencia
Autodock	Algoritmo genético Monte Carlo	Basados en campos de fuerza	(Coumar, 2021)
DOCK	Construcción instrumental Minimización de energía	Basados en campos de fuerza	(Coumar, 2021)
FRED	Búsqueda exhaustiva	Basados en conocimiento	(Coumar, 2021)
FlexX	Construcción instrumental	Función empírica	(Coumar, 2021)
AutoDock Vina	Monte Carlo	Función empírica	(Dastmalchi et al., 2016; S. Pal et al., 2025)
Glide	Búsqueda exhaustiva Minimización de energía Monte Carlo	Función empírica	(Coumar, 2021)

3.3.3.4. Bases de datos

Para poder realizar “docking” molecular se mencionó anteriormente que se requiere del receptor y el ligando. Ambos compuestos pueden ser recolectados por medio de bases de datos especializadas en el almacenamiento de una gran cantidad de biomoléculas para su estudio (Coumar, 2021).

3.3.3.4.1. Protein Data Bank

En el caso de los receptores, la principal base de datos que se usa es el Protein Data Bank (PDB por sus siglas en inglés). PDB contiene más de 1 terabyte de datos de estructuras proteicas, DNA y RNA. Estas estructuras fueron obtenidas por medio de técnicas como la cristalografía de rayos X, espectroscopia de resonancia magnética nuclear y microscopía electrónica (*About RCSB PDB: A Living Digital Data Resource That Enables Scientific Breakthroughs Across The Biological Sciences*, s/f; Coumar, 2021). PDB identifica cada estructura de su base de datos por medio de un ID, el cual consiste en 4 caracteres alfanuméricos (*Identifiers in PDB*, s/f). Cuando se busca alguna proteína de interés y no está disponible en PDB, se opta por modelar su estructura por medio de un modelado por homología. Una proteína homóloga es aquella con una secuencia similar a la proteína de interés. Existen programas como MODELLER, o bases de datos como Swiss Model, Phyre2, LOMETS, I-TASSER con los que se puede hacer modelado por homología (Agu et al., 2023; Coumar, 2021).

3.3.3.4.2. PubChem

En el caso de los ligandos, existen muchas bases de datos para poder acceder a su estructura o información, como lo son ZINC, ChEMBL, DrugBank, etc. La base de datos PubChem posee una gran diversidad de compuestos químicos, la mayor parte son moléculas pequeñas, aunque igual posee moléculas como nucleótidos, carbohidratos, lípidos, péptidos, etc. Es una base de datos abierta, por lo que es posible proporcionar información científica para que demás personas puedan hacer uso de la misma (*About PubChem*, s/f; Coumar, 2021).

3.3.3.4.3. Expasy

El tener conocimiento sobre los receptores y ligandos con los que se trabaja es fundamental en cualquier investigación científica. El portal Expasy fue creado por el Instituto Suizo de Bioinformática, con este recurso se tiene acceso a herramientas de software, bases de datos, bases de conocimiento y datos. Su uso radica en ciencias de la vida e investigaciones clínicas, que abarcan la genómica, proteómica, biología estructural, sistemas biológicos, la evolución, filogenia y la química médica (*About Expasy*, s/f; Coumar, 2021).

3.3.3.4.4. UniProt

UniProt forma parte de una de las bases de datos dentro de Expasy. Está disponible a todo el público y brinda información sobre la secuenciación y funcionalidad biológica de proteínas en base a la literatura. Cada proteína está nombrada con un identificador mnemotécnico único, pero no estable, la cual está conformada por 11 caracteres alfanuméricos en mayúscula. Igual cada proteína cuenta con un número de acceso primario que sirve como identificador, es único y normalmente se usa para referenciar la proteína de interés (*Accession*, s/f; Coumar, 2021).

3.3.3.4.5. STRING

El funcionamiento celular depende en gran parte a una red de interacción proteica. El proceso biológico de esta red está constituido por uniones físicas, interacciones genéticas e influencias regulatorias a las que se les puede denominar como “asociación funcional”. La base de datos STRING es caracterizada por predecir interacciones entre proteínas de proteomas completos para varios organismos, todo en base a fuentes de investigación. Utiliza un sistema de puntuación encargado de comparar la información obtenida de las diferentes fuentes de información. Las interacciones de estudio son físicas (o directas) y funcionales (o indirectas), y están basadas en puntuaciones de confianza o “score”. Estas puntuaciones son computarizadas y oscilan entre 0 y 1, miden la probabilidad de que la asociación estudiada sea verdad (*Starting Point*, s/f; Szklarczyk et al., 2025).

STRING proporciona una red regulatoria por cada proteína, esta red está conformada por nodos y conexiones (“edges”). Cada conexión marca la dirección, confianza y fuentes de información por las cuales basan la interacción de la proteína de interés con otra proteína. Existen diferentes tipos de conexiones marcadas por colores que determinan el tipo de evidencia en la que basan la interacción de ambas proteínas. Se dividen de la siguiente manera (*Starting Point*, s/f; Szklarczyk et al., 2025):

- a) Las interacciones conocidas están representadas en color azul (datos curados) y púrpura (datos experimentales)
- b) Las interacciones predichas están en color verde (vecindario de genes), naranja (fusión genética) y azul marino (co-ocurrencia de genes).

- c) Otros tipos de interacciones en color amarillo (“textmining”), negro (co-expresión) y gris (homología).

Por otra parte, los nodos representan la proteína de interés y las proteínas con las que se evidencia una interacción. Un nodo de color refiere a la proteína de interés y las proteínas que conforman el primer nivel de interacción, mientras que un nodo en blanco o sin color representa una proteína perteneciente al segundo nivel de interacción. También pueden existir los casos donde haya un nodo vacío, que hace énfasis a una proteína sin una estructura 3D conocida. Finalmente, STRING permite conocer cuando una proteína es homóloga con la proteína de interés (*Starting Point*, s/f).

3.3.3.5. Interacciones

La unión entre un receptor y un ligando puede conllevar a diferentes tipos de enlaces. Un estudio analizó 11,016 estructuras de ligandos unidas a proteínas provenientes de PDB, constituyendo un poco más de 750,000 interacciones proteína-ligando. Las interacciones más comunes fueron las siguientes (Ferreira de Freitas & Schapira, 2017):

- **Interacciones hidrofóbicas:** Estas interacciones son las más comunes, siendo la unión entre un carbono alifático del receptor y un carbono aromático del ligando la más popular, dando a entender que los anillos aromáticos están presentes en pequeñas moléculas inhibidoras. La leucina, valina, isoleucina y alanina fueron los aminoácidos más comunes en formar interacciones hidrofóbicas.
- **Puentes de hidrógeno:** Los puentes de hidrógeno son los segundos más comunes. Las interacciones N-H-O, O-H-O y N-H-N son las predominantes. Las proteínas fueron más donadoras que aceptadoras. La distancia promedio de átomos pesados en las 3 interacciones más comunes fue de 3 Å.
- **Interacciones pi-stacking (apilamiento-pi):** La tercera interacción más común, son interacciones aromáticas. Dentro de esta, las interacciones borde-cara y cara-cara son las más frecuentes. La unión entre el anillo aromático de la fenilalanina y el anillo aromático del ligando constituyen cerca de la mitad de las interacciones. De ahí, la tirosina, triptófano y la histidina son las que le siguen. Estas interacciones

son importantes en el reconocimiento proteína-ligando. Además, pueden aumentar la afinidad de unión de un ligando inhibidor.

- Puentes de hidrógeno débiles: Las interacciones C-H-O son las cuatro más comunes. La glicina, el ácido aspártico y el ácido glutámico son los aceptores más frecuentes, y la leucina el donador más frecuente. La distancia promedio de estas interacciones son 3.4 Å. Estas interacciones participan en procesos de reconocimiento molecular y la estabilización de los complejos de unión proteína-ligando.
- Puentes salinos: Esta interacción se da entre un nitrógeno con carga positiva y un oxígeno con carga negativa. La proteína con el nitrógeno positivo y el ligando con el oxígeno negativo es dos veces mayor que al revés. Arginina es el catión en la mayoría de los casos.
- Amida-pi stacking (apilamiento amida-pi): Esta interacción se da entre un grupo amida y un anillo aromático. La superficie pi del enlace amida se apila contra la superficie pi del anillo aromático. Aquí también las interacciones borde-cara y cara-cara son las más frecuentes. En la interacción cara-cara, la glicina y el triptófano son los más comunes, mientras que en la interacción borde-cara la glicina y leucina son las más comunes. La mayoría de estas interacciones son entre el grupo amida de la proteína y el anillo aromático del ligando.
- Catión-pi: Las interacciones catión-pi son esencialmente electrostáticas y se las conforman un nitrógeno de carga positiva y un anillo aromático. La gran mayoría de las veces, el nitrógeno viene de la proteína y el anillo aromático del ligando. Estas interacciones son importantes en la determinación de la estructura, estabilidad y función de la proteína.

4. Problema de investigación

En la actualidad la enfermedad de Alzheimer aún no se termina de comprender en su totalidad, llevando a una variedad de hipótesis que tratan de explicar la causa de esta enfermedad. Esto aunado a su complejo mecanismo patológico, dificulta el desarrollo de un tratamiento sumamente efectivo.

Existen pocos tratamientos médicos disponibles que muestran mejoras en la sintomatología de la enfermedad. Esto ha llevado a la necesidad de tomar diferentes alternativas para el manejo y prevención de la enfermedad. El estudio de la dieta está teniendo relevancia en la investigación clínica, demostrando que ciertos compuestos tienen un efecto benéfico en la prevención y desarrollo de la enfermedad. Entre estos, los compuestos polifenólicos demuestran tener potencial para combatir la enfermedad, de los que destacan la curcumina y el resveratrol. Pese a esto, no existen suficientes estudios *in silico* demostrando su efectividad en el mecanismo patológico de la EA a nivel molecular.

Se requiere de mayor conocimiento sobre el efecto de compuestos polifenólicos en la EA, por lo que se hace la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo es la interacción de ciertos polifenoles en proteínas involucradas con la EA?

5. Justificación

La incidencia de la EA ha está en aumento en los últimos años y se tiene previsto que para 2030 existan 78 millones de personas con demencia, y en el año 2050 el número de casos será casi el doble, con una cantidad de 139 millones de personas. Es por ello que es necesario tomar medidas para mitigar o prevenir el desarrollo de esta enfermedad y así poder reducir el número de casos que se presentarán en los años que vienen.

Los avances tecnológicos han llevado al surgimiento de herramientas bioinformáticas para la gestión y análisis de datos. Entre estos, el uso del “docking” resalta por ser un método teórico computacional relativamente de fácil acceso y con validación científica. Por medio del “docking” molecular se logra comprender la interacción y características en la unión de receptores y ligandos. Para lograr esto, es viable el uso de bases de datos y programas bioinformáticos de libre acceso para la simulación y modelado molecular de proteínas receptoras y ligandos, como lo son AutoDock, PubChem y PDB.

El uso de estas herramientas nos permitirá comprender de mejor manera el efecto de los polifenoles en el tratamiento y prevención de la EA a nivel molecular. De esta manera, se contribuirá al conocimiento científico para que en un futuro el personal de salud pueda generar nuevas estrategias complementarias para mitigar o prevenir la enfermedad. En el caso del nutriólogo, el tener acceso y conocimiento de estas herramientas bioinformáticas permitirá tener mayor conocimiento en cuanto a las propiedades de distintos alimentos y así desarrollar dietas personalizadas o, en su defecto, tener mayores opciones en cuanto al tratamiento dietético de un paciente, mejorando así su calidad de vida.

El propósito de este estudio es evaluar a nivel molecular la interacción de compuestos polifenólicos y proteínas involucradas en la EA por medio de “docking” molecular, con la finalidad de aportar al conocimiento científico en la prevención y manejo de la EA.

6. Objetivo

6.1. Objetivo General

Generar interacciones *in silico* de ciertos compuestos polifenólicos hallados en alimentos con proteínas relacionadas en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer por medio de “docking” molecular.

6.2. Objetivos Específicos

- Seleccionar en base a la literatura los compuestos polifenólicos con antecedentes de actuar en el mecanismo patológico de la enfermedad de Alzheimer e identificar las proteínas que interactúan con los compuestos polifenólicos seleccionados.
- Recopilar información de las proteínas identificadas para conocer sus características funcionales, su interacción con otras proteínas y si tienen proteínas homólogas por medio de las bases de datos UniProt y STRING.
- Obtener las estructuras 3D y 2D de las proteínas y polifenoles, para su modelación *in silico*, por medio de las bases de datos PDB y PubChem
- Elaborar “docking” molecular de cada interacción proteína-ligando por medio de los programas Avogadro y Chimera para obtener las diferentes conformaciones y uniones generadas.
- Caracterizar la unión de cada interacción proteína-ligando para seleccionar la mejor unión por medio del programa BIOVIA Discovery Studio Visualizer.
- Validar el “docking” molecular por medio del “redocking” de cada interacción proteína-ligando para comparar los resultados.

7. Hipótesis

H0: El manejo de bases de datos y programas de biomoléculas no comprobaron que los nutrientes y/o compuestos químicos pueden poseer propiedades benéficas en la Enfermedad de Alzheimer ni explicaron su mecanismo de acción.

H1: El manejo de bases de datos y programas de biomoléculas comprobaron que los nutrientes y/o compuestos químicos pueden poseer propiedades benéficas en la Enfermedad de Alzheimer y explicaron su mecanismo de acción.

8. Metodología

El tipo de investigación es experimental, con un diseño descriptivo. En la Figura 3 se puede observar el diseño del estudio representado en un diagrama general.

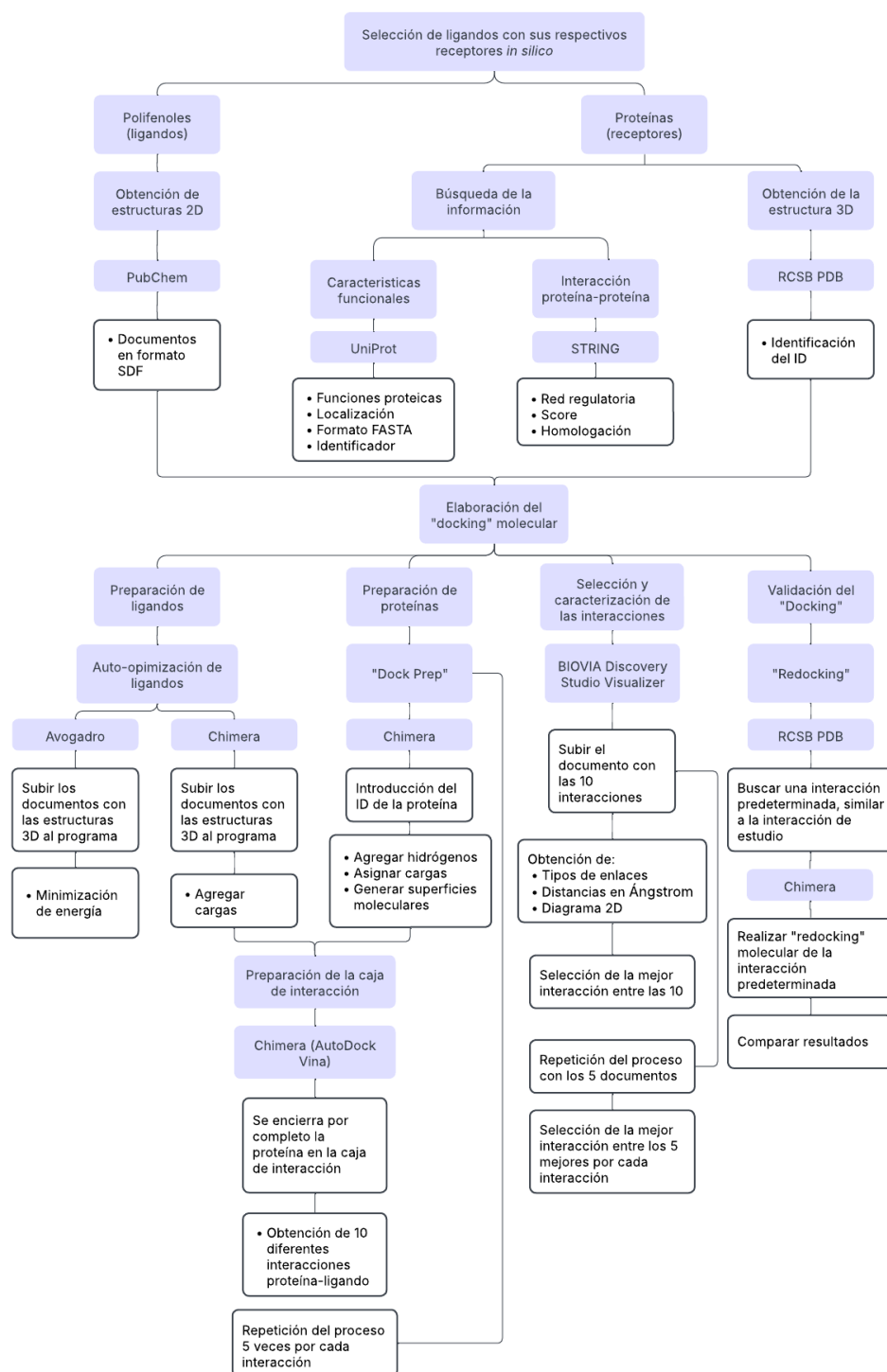


Figura 3. Diagrama del diseño metodológico.

8.1. Funciones proteicas y formato FASTA

Se utilizó el sistema Expasy, que a su vez contiene la base de datos Uniprot para poder identificar las características de las proteínas involucradas en la EA. Se recolectaron las principales funciones de estas proteínas en el organismo y su localización celular. Del mismo modo, se obtuvo el número de acceso de cada una de ellas para identificarlas, y su formato FASTA correspondiente. El formato FASTA de una proteína es la secuencia que tiene la misma, representado un aminoácido por una letra específica del abecedario.

8.2. Interacción proteína-proteína

Para poder conocer la interacción que tienen las proteínas de interés con otras proteínas se utilizó la base de datos STRING. STRING proporciona un “score” o puntuación de confianza que es un indicador de confianza para poder determinar qué tan verdadera es la interacción entre la proteína de interés y otra proteína. STRING muestra las 10 proteínas con mayor evidencia de interacción. Al mismo tiempo, STRING señala si dentro de estas proteínas hay alguna con homologación a la proteína de interés. Cuando una proteína es homóloga con otra, tienen un ancestro común.

8.3. Obtención de los receptores y ligandos

Las estructuras 2D de los compuestos polifenólicos se obtuvieron de la base de datos PubChem, las cuales fueron descargadas en formato SDF. Por otra parte, para las estructuras 3D de las proteínas que interactúan con estos compuestos polifenólicos y que están relacionados con la EA, se utilizó la base de datos “RCSB Protein Data Bank”, (RCSB PDB). En este caso, no se necesitó descargar la estructura directamente de PDB, solo se requirió identificar el ID que proporciona la base de datos de cada proteína.

8.4. Preparación de los compuestos polifenólicos

Las estructuras 3D de los compuestos polifenólicos fueron manipuladas en el programa Avogadro. Se auto-optimizó cada una de estas moléculas de manera individual, minimizando su energía, llegando a una conformación estructural donde el estado de energía sea lo más bajo posible. Una vez llegado al estado de energía

mínimo (donde el cambio de energía es 0) se guardaron estas nuevas estructuras modificadas.

8.5. Preparación de las proteínas y compuesto polifenólicos

Las proteínas se seleccionaron y manipularon individualmente en el programa Chimera por medio de su ID. Posteriormente, se eliminaron todos los residuos no estándares que tenían. Una vez hecho esto se prepararon debidamente por medio de la herramienta “Dock Prep”. Finalmente, a los compuestos polifenólicos se les agregaron cargas.

8.6. Preparación de la caja de interacción

Una vez preparadas ambas moléculas, se ejecutó la caja de interacción en el programa AutoDock Vina que se encuentra adjunto en Chimera. Esta caja de interacción determinó las posibles conformaciones que tiene el ligando dentro del receptor (el compuesto polifenólico dentro de la proteína). Se especificó tanto al receptor como el ligando y se modificó el tamaño de la caja de modo que quedará el receptor dentro de la caja por completo, a lo que se le denomina “docking ciego”. Se obtuvieron 10 posibles conformaciones por “docking”. En total se realizaron 5 “docking” ciegos por cada receptor-ligando, dando finalmente 50 posibles conformaciones por cada receptor-ligando.

8.7. Interacción receptor-ligando: Selección de la mejor conformación, obtención de distancias y diagrama 2D

El programa BIOVIA Discovery Studio Visualizer permite caracterizar las interacciones receptor-ligando, determinando el tipo de enlace y la distancia en donde se encuentren estas dos moléculas. Con este programa se seleccionó la mejor conformación por cada “docking” ciego (descartando 9 de las 10), dejando las 5 mejores conformaciones por cada receptor-ligando.

Después, se dio a conocer la distancia entre el compuesto polifenólico y la proteína en Ángstrom (Å). Por último, se obtuvo el diagrama 2D que muestra las diferentes interacciones que hay entre el ligando y los residuos específicos de la proteína.

La selección de la mejor conformación entre los 5 “docking” ciegos de cada receptor-ligando se hizo por descarte.

8.8. Validación del “Docking”

La validación de cada “docking” molecular se realizó mediante el uso de “redocking” molecular. Este método consiste primeramente en buscar en RCSB PDB el ID de una estructura cristalizada con una interacción ya hecha entre el receptor y/o ligando de estudio. Se separaron ambos compuestos en Chimera y se realizó el “docking” molecular con estos compuestos empezando desde la preparación de la proteína (“dock prep”), solo se realizó un solo “docking”. Para comparar los resultados se tomó en cuenta los RMSD de las conformaciones arrojadas de cada interacción en Chimera.

9. Resultados y Discusión

9.1. Características funcionales y secuencia de proteínas

De acuerdo con lo encontrado en la literatura y a la naturaleza del proyecto, se decidió que los polifenoles curcumina y el resveratrol son ideales para aplicar el proceso de “docking” molecular, ya que existe evidencia del efecto que tiene su consumo relacionado a la EA, además de que se encuentran identificadas las proteínas con las que interactúan y que están relacionadas a la fisiopatología de esta enfermedad.

En base a esto, lo primero que se realizó fue recolectar información sobre las principales características de estas proteínas.

9.1.1. Características de proteínas que interactúan con la curcumina

Como se comentó previamente, la curcumina es capaz de relacionarse con proteínas que juegan un papel en la fisiopatología de la EA. Según la evidencia ya mencionada, la curcumina interactúa con la proteína BACE1 y la proteína GSK-3 β . Los datos de ambas proteínas fueron recabados de la base de datos Uniprot y representados en las Tablas 7 y 8 respectivamente.

9.1.1.1. BACE1 (β -secretasa)

De manera general, la proteína BACE1 participa en el proceso de generación de A β , al escindir entre los residuos 671 y 672 de la sección N-terminal de PPA, formando PPA β y un fragmento C-terminal β , este último será el que formará A β al ser escindido por γ -secretasa. La proteína BACE1 se encuentra en diferentes partes de la célula, siendo el axón y las dendritas una de estos, por lo que el proceso de generación de A β toma lugar en el axón y dendritas de las neuronas. Como es bien sabido, los axones y las dendritas son prolongaciones de la neurona que transmiten la información entre neuronas por medio de señales eléctricas y químicas. Siendo los axones los que conducen las señales del cuerpo celular a la sinapsis, y las dendritas desde la sinapsis hasta el cuerpo celular de otra neurona (Desai-Chowdhry et al., 2022). Según lo informado por Griffiths y Grant, cuando existen agregados de A β se tiende a producir una pérdida sináptica, esto debido a que los oligómeros de A β que rodean estos agregados son sinaptotóxicos, por lo que se les relaciona con el deterioro cognitivo asociado con la EA (Griffiths & Grant, 2023). La curcumina al tener interacción a nivel

proteico con BACE1, realiza una acción protectora en las neuronas. Al regular la expresión de BACE1 inhibe y evita la producción de PPA y subsecuentemente, la generación de A β .

Tabla 7. Características de BACE1.

Principales funciones	Localización	Número de acceso y Formato FASTA
Responsable del procesamiento proteolítico de la proteína precursora amiloide (PPA). Se escinde en el N-terminal de la secuencia del péptido A-beta, entre los residuos 671 y 672 de PPA, conduce a la generación y liberación extracelular de PPA soluble escindida beta y un correspondiente fragmento C-terminal asociado a la célula que es liberado más tarde por gamma-secretasa. Actividad catalítica: Amplia especificidad endopeptidasa. Escinde Glu-Val-Asn-Leu- -Asp-Ala-Glu-Phe.	Axón. Dendritas. Superficie celular. Membrana celular. Aparato del Golgi. Red trans-Golgi. Retículo endoplasmático. Endosoma. Membrana de vesícula citoplasmática. Balsa de membrana. Lisosoma. Endosoma tardío. Endosoma de reciclaje.	Número de acceso: P56817 Formato FASTA: >BACE1_HUMAN Beta-secretasa 1 MAQALPWLLLWMGAGVLP AHGTQHGIRLPLRSGLGG APLGLRLPRETDEEPEEPG RRGSFVEMVDNLRGKSG QGYVEMTVGSPPQTLNIL VDTGSSNFAVGAAPHPFL HRYYQRQLSSTYRDLRKG VYVPYTQGKWEGLGTDL VSIPHGPNVTVRANIAAITE SDKFFINGSNWEGLGLAY AEIARPDDSLEPFFDSLVK QTHVPNLFSLQLCGAGFPL NQSEVLASVGGSMIIGGID HSLYTGSLWYTPIRREWY YEVIIVRVEINGQDLKMDC KEYNYDKSIVDSGTTNLRL PKKVFEAAVKSIIKAASSTE KFPDGFWLGEQLVCWQA GTPPWNIFPVISLYLMGEV TNQSFRITILPQQYLRPVE

		DVATSQDDCYKFAISQSST GTVMGAVIMEGFYVVFDR ARKRIGFAVSACHVHDEFR TAAVEGPFVTLDMEDCGY NIPQTDESTLMTIAYVMAAI CALFMLPLCLMVCQWRCL RCLRQQHDDFADDISLLK
--	--	--

9.1.1.2. GSK-3 β

La proteína GSK-3 β es una proteína quinasa que actúa como un regulador negativo de varios procesos, como lo es el control hormonal de la homeostasis de la glucosa, la señalización Wnt y la regulación de factores de transcripción y microtúbulos. Todo esto por medio la fosforilación e inactivación de la glucógeno sintasa (GYS1 o GYS2), EIF2B, CTNNB1/beta-catenina, APC, AXIN1, DPYSL2/CRMP2, JUN, NFATC1/NFATC, MAPT/TAU y MACF1. Además, fosforila la proteína Tau, lo que provoca la disminución de su capacidad para unirse a los microtúbulos. La proteína GSK-3 β se encuentra en los axones y dendritas de las neuronas, al igual que la sinapsis glutamatérgica, la postsinapsis y la presinapsis. La curcumina tiene evidencia de inhibir GSK-3 β , por lo que se evitaría la inactivación/fosforilación de GYS1 o GYS2 y se regularía positivamente el control hormonal de la homeostasis de la glucosa. El estudio de Zhao y colaboradores menciona a GSK-3 β y p38 como los intermediarios entre los receptores de AGE (RAGE) y A β . El silenciamiento genético de RAGE disminuye GSK-3 β , lo que a su vez atenuó la actividad de BACE1 y γ -secretasa, y también redujo la acumulación de A β (Zhao et al., 2024). La curcumina además evita la fosforilación de la proteína Tau, haciendo que pueda ser capaz de unirse a los microtúbulos de los axones y así evitar la formación de NFT's. Esta información concuerda con el estudio realizado por Das y colaboradores, donde los niveles de fosfo-GSK-3 β (Tyr216) y GSK-3 β total disminuyeron significativamente en ratas con EA al ser tratadas con curcumina, lo que redujo la fosforilación de Tau (Das et al., 2019).

Tabla 8. Características de GSK-3 β .

Principales funciones	Localización	Número de acceso y Formato FASTA
Proteína quinasa constitutivamente activa que actúa como regulador negativo en el control hormonal de la homeostasis de la glucosa, la señalización Wnt y la regulación de factores de transcripción y microtúbulos, mediante la fosforilación e inactivación de la glucógeno sintasa (GYS1 o GYS2), EIF2B, CTNNB1/beta-catenina, APC, AXIN1, DPYSL2/CRMP2, JUN, NFATC1/NFATC, MAPT/TAU y MACF1. Requiere la fosforilación preparada de la mayoría de sus sustratos. Fosforila MAPT/TAU en 'Thr-548', lo que disminuye significativamente la capacidad de MAPT/TAU para unirse y estabilizar los microtúbulos. MAPT/TAU es el componente principal de los ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer. Probablemente regula el NF-kappa-B (NFKB1) a nivel	Axón. Dendrita. Sinapsis glutamatérgica. Postsinapsis. Presinapsis. Complejo de destrucción de beta catenina. Centrosoma. Citoplasma. Citosol. Mitocondria. Nucleoplasma. Núcleo. Membrana plasmática. Vía de señalización Wnt.	Número de acceso: P49841 Formato FASTA: >GSK3B_HUMAN Glucógeno sintasa quinasa-3 beta MSGRPRTTSFAESCKPVQ QPSAFGSMKVS RDKDGSK VTTVVATPGQGPD RPQEV SYTDTKVIGNGSFGVVYQA KLCDSGELVAIKKVLQDKR FKNRELQIMRKLDHCNIVR LRYFFYSSGEKKDEVYLN L VLDYVPETVYRVARHYSR AKQTLPIYVKLYMYQLFR SLAYIHSFGICHRDIKPQNL LLDPDTAVLKLCDFGSAKQ LVRGEPNVSYICSRYYRAP ELIFGATDYTSSIDVWSAG CVLAELLGQPIFPD SGV DQLVEIKVLGTPTREQUIRE MNPNYTEFKFPQIKAHPW TKVFRPRTPEAIALCSRL EYTPTARLTPLEACAHSFF DEL RDPNVKLPNGRDTPA LFNFTTQELSSNPPLATILI PPHARIQAAASTPTNATAA

transcripcional es necesario para la respuesta antiapoptótica mediada por NF-kappa-B al TNF-alfa (TNF/TNFA) (por similitud).		SDANTGDRGQTNNAASAS ASNST
Es inevitable para el establecimiento de la polaridad neuronal y el crecimiento axonal.		

9.1.2. Características de proteínas que interactúan con el resveratrol

De acuerdo con la evidencia, el resveratrol tiene un efecto en SIRT1, la que a su vez interactúa con la subunidad RelA de la proteína NF-κB. La información de la proteína SIRT1 y la subunidad RelA fueron recolectadas de Uniprot y representadas en la tabla 9 y 10.

9.1.2.1. SIRT1

La proteína SIRT1 es una proteína desacetilasa dependiente de NAD que vincula la regulación transcripcional con la energía intracelular y que realiza una amplia gama de funciones genéticas y metabólicas, como regular la expresión génica diana por medio de la desacetilación de factores de transcripción; detectar la proporción citosólica NAD⁺/NADH alterada por la restricción calórica; participar en la diferenciación de las células del músculo esquelético y en respuesta a niveles bajos de nutrientes; intervenir en el metabolismo lipídico; participar en la regulación positiva de la secreción de insulina en las células beta pancreáticas en respuesta de la glucosa, entre otros. Además de participar en procesos de inflamación y estrés oxidativo. SIRT1 se encuentra en varias partes de la célula, como la cromatina, citoplasma, citosol, mitocondria, membrana interna, núcleo, nucleolo, etc. Por lo que SIRT1 es una proteína nuclear. El resveratrol al ser un potenciador de la actividad de SIRT1, permite a esta proteína realizar sus acciones reguladoras en el núcleo, citoplasma y citosol de la célula, que podrían ayudar en la prevención y tratamiento de la EA. El estudio de Mehramiz y colaboradores menciona la relación entre SIRT1 y la edad, ya que con el

aumento de la última la actividad de la proteína SIRT1 va disminuyendo. Además, parece ser que SIRT1 participa en el metabolismo de A β y la proteína Tau (Mehramiz et al., 2023). Otro estudio de Zang y Tang señala los efectos benéficos de SIRT1 al disminuir respuestas inflamatorias, inhibir el estrés oxidativo y restaurar la disfunción mitocondrial (Zhang & Tang, 2023). Entre estos efectos benéficos, SIRT1 desacetila RELA/NF-kappa-B p65, inhibiendo la activación transcripcional de NF- κ B inducida por TNF α . Se cree que SIRT1 protege a las células neuronales de la toxicidad de A β dependiente de microglía por medio de la inhibición de la señalización NF- κ B (Mehramiz et al., 2023).

Tabla 9. Características de SIRT1.

Principales funciones	Localización	Número de acceso y Formato FASTA
Proteína desacetilasa dependiente de NAD que vincula la regulación transcripcional directamente con la energía intracelular y participa en la coordinación de varias funciones celulares separadas, como el ciclo celular, la respuesta al daño del ADN, el metabolismo, la apoptosis y la autofagia. Desacetila una amplia gama de factores de transcripción y correceptores, regulando así la expresión génica diana de forma positiva y negativa. Sirve como sensor de la proporción citosólica de NAD⁺/NADH, que se	Cromatina. Complejo silenciador de cromatina. Citoplasma. Citosol. Eucromatina. Complejo eNoSC. Centro fibrilar. Heterocromatina. Mitocondria. Envoltura nuclear. Membrana interna nuclear. Nucleolo. Nucleoplasma. Núcleo.	Número de acceso: Q96EB6 Formato FASTA: >Proteína sirtuina-1 desacetilasa dependiente de NAD MADEAALALQPGGSPSAA GADREAASSPAGEPLRKR PRRDGPGLERSPGEPGGA APEREVPAARGCPGAAA AALWREAEEAAAAGGEQ EAQATAAAGEGDNGPGLQ GPSREPPLADNLYDEDDD DEGEEEEEEAAAAAIGYRD NLLFGDEIITNGFHSCESD EEDRASHASSSDWTPRPR IGPYTFVQQHLMIGTDPRTI LKDLLPETIPPELDDMTL WQIVINILSEPPKRKKRKDI

ve alterada por la privación de glucosa y los cambios metabólicos asociados con la restricción calórica. Es esencial en la diferenciación de las células del músculo esquelético y en respuesta a niveles bajos de nutrientes, media el efecto inhibitor sobre la diferenciación de los mioblastos esqueléticos que también involucra a la proteína quinasa activada por 5'-AMP (AMPK) y a la nicotinamida fosforribosiltransferasa (NAMPT) (por similitud). Desacetila FOXO3 en respuesta al estrés oxidativo, lo que aumenta su capacidad para inducir el arresto del ciclo celular y la resistencia al estrés oxidativo, pero inhibe la inducción de la actividad transcripcional de apoptosis mediada por FOXO3; también conduce a la ubiquitinación de FOXO3 y la degradación proteosomal. Desacetila RELA/NF-kappa-B p65, inhibiendo así su potencial	Cuerpos nucleares de la leucemia promielocítica (APL). Heterocromatina en ANDr.	NTIEDAVKLLQECKKIIVLT GAGVSVSCGIPDFRSRDGI YARLAVDFPDLDPQAMF DIEYFRKDPRPFFKFAKEIY PGQFQPSLCHKFIALSDKE GKLLRNYTQNIDTLEQVAG IQRIIQCHGSFATASCLICK YKVDCEAVRGDIFNQVVP RCPRCPADEPLAIMKPEIV FFGENLPEQFHRAMKYDK DEVDLLIVIGSSLKVRPVALI PSSIPHEVPQILINREPLPH LHFDVELLGDCDVIINELCH RLGGEYAKLCCNPVKLSEI TEKPPRTQKELAYLSELPP TPLHVSEDSSSPERTSPPD SSVIVTLLDQAAKSNDDLD VSESKGCMEEKPQEVQTS RNVESIAEQMENPDLKNV GSSTGEKNERTSVAGTVR KCWPNRVAKEQISRRLDG NQYLFLPPNRYIFHGAEVY SDSEDDVLSSSSCGSNSD SGTCQSPSLEEPMEDESEI EEFYNGLEDEPDVPERAG GAGFGTDGDDQEAINAIS VKQEVTD MNYP SNKS
---	---	--

transactivador y aumenta la apoptosis en respuesta a TNF-alfa. Desacetila FOXO1, lo que provoca su retención nuclear y potencia su actividad transcripcional, lo que conduce a un aumento de la gluconeogénesis en el hígado. Interviene en el metabolismo lipídico: Desacetila LPIN1, inhibiendo así la síntesis de diacilglicerol. Participa en la regulación de PPARA y la betaoxidación de ácidos grasos en el hígado. Participa en la regulación positiva de la secreción de insulina en las células beta pancreáticas en respuesta de la glucosa; su función parece implicar la represión transcripcional de UCP2. Se propone que Desacetila IRS2, facilitando así su fosforilación de tirosina inducida por la insulina. Desacetila la isoforma SREBP-1C de SREBF1, lo que disminuye su estabilidad y transactivación en la expresión génica lipogénica.		
---	--	--

9.1.2.2. Factor de transcripción p65 (RelA)

La proteína RelA forma parte de la proteína NF- κ B cuando esta es un complejo heterodímero con NFKB1. Este complejo parece ser el más abundante. El complejo NF- κ B es un factor de transcripción pleiotrópico presente en casi todas las células y forma parte de eventos de transducción de señales iniciados por estímulos relacionados a la inflamación, la inmunidad, la diferenciación, el crecimiento celular, la tumorigénesis y la apoptosis. El complejo NF- κ B se encuentra inactivo en el citoplasma, por la unión de miembros de la familia de inhibidores de NF- κ B (I κ B), que se une directamente a RelA. La proteína RelA se encuentra en distintas partes de la célula, como el citoplasma, citosol, nucleoplasma, núcleo, y claramente, en el complejo NF- κ B. Como se mencionó anteriormente, el resveratrol potencia la actividad de SIRT1, entre estas está el inhibir NF- κ B por medio de RelA. Esto es beneficioso debido al hecho de que, la proteína NF- κ B es crucial en el proceso de neurodegeneración que se ha estudiado en la EA, ya que según lo visto por Sun y colaboradores, el dímero p65/p50 se ve activado por A β 40, que subsecuentemente inicia la expresión de genes proapoptóticos en neuronas primarias. De la misma manera, la señalización de NF- κ B en microglías y astrocitos promueve a la EA. El complejo NF- κ B de los astrocitos lleva a la acumulación de A β 42, producción de citoquinas proinflamatorias y la generación de sintasa inducible a iNOS (Sun et al., 2022).

Tabla 10. Características de RelA.

Principales funciones	Localización	Número de acceso y Formato FASTA
NF- κ B es un factor de transcripción pleiotrópico presente en casi todos los tipos celulares y constituye el punto final de una serie de eventos de transducción de señales iniciados por una amplia gama de estímulos relacionados con numerosos procesos biológicos,	Cromatina. Citoplasma. Citosol. Sinapsis glutamatérgica. Complejo NF-kappaB.	Número de acceso: Q04206 Formato FASTA: >TF65_HUMAN Factor de transcripción p65 MDELFPILIFPAEPAQASGP YVEIIEQPKQRGMRFRYKC EGRSAGSIPGERSTDTTKT HPTIKINGYTGPQTVRISLV

como la inflamación, la inmunidad, la diferenciación, el crecimiento celular, la tumorigénesis y la apoptosis. NF-κB es un complejo homodímero formado por las proteínas que contienen el dominio Rel: RELA/p65, RELB, NFKB1/p105, NFKB1/p50, REL y NFKB2/p52. El complejo heterodimérico RELA-NFKB1 parece ser el más abundante. Los dímeros se unen a los sitios kappa-B en el ADN de sus genes diana y los dímeros individuales tienen preferencias distintas por diferentes sitios kappa-B a los que pueden unirse con afinidad y especificidad diferenciables. Los complejos heterodiméricos NF-κB RELA-NFKB1 y RELA-RELB funcionan como activadores transcripcionales. Los complejos NF-κB se mantienen en el citoplasma en un estado inactivo, formando complejos con	Complejo NF-kappaB p50/p65. Nucleoplasma. Núcleo. Complejo regulador de transcripción.	TKDPPHRPHPHELVGKDC RDGFYEELCPDRCIHSFQ NLGIQCVKKRDLEQAISQRI QTNNNPFQVPIEEQRGDY DLNAVRCLCFQVTVRDPSTG RPLRLPPVLSHPIFDNRAP NTAELKICRVNRNSGSCSLG GDEIFLLCDKVQKEDIEVYF TGPGWEARGSFSSQADVH RQVAIVFRTPPYADPSLQA PVRVSMQLRRPSDRELSE PMEFQYLPDTPDDRHRIEEK RKRTYETFKSIMKKSPFSG PTDPRPPRRRIAVPSRSSA SVPKPAPQYPFTSSLSTI NYDEFPTMVFPSTGQISQA SALAPAPPQVLPQAPAPAP APAMVSALAQAPAPVPVL APGPPQAVAPPAPKPTQA GEGTLSEALLQLQFDDDEL GALLGNSTDPVFTDLASV DNSEFQQLLNQGIPVAPHT TEPMLMEYPEAITRLVTGA QRPPDPAPAPLGAPGLPN GLLSGDEDFSSIADMDFSA LLSQISS
---	--	---

miembros de la familia de inhibidores de NF-κB (IκB) En una vía de activación convencional, IκB es fosforilado por las quinasas IκB (IKK) en respuesta a diferentes activadores, y posteriormente se degrada, liberando así el complejo NF-κB activo, que se transloca al núcleo. El efecto inhibidor de IκB sobre NF-κB, a través de su retención en el citoplasma, se ejerce principalmente mediante la interacción con RELA. RELA presenta un sitio de unión al ADN débil que podría contribuir directamente a la unión al ADN en el complejo NF-κB. Además de su actividad como activador transcripcional directo, también es capaz de modular la accesibilidad de los promotores a los factores de transcripción y, por lo tanto, regular indirectamente la expresión genética.		
---	--	--

9.2. Interacción proteína-proteína

Las proteínas mencionadas anteriormente interactúan con una diferente variedad con otras proteínas dentro de la célula, por esta razón es crucial conocer su secuencia, proteoma y genoma. Por medio de la base de datos “STRING” se indagó la interacción proteína-proteína de cada una de ellas, obteniendo su “score” o puntuación de confianza (indicador de confianza). La base de datos “STRING” identifica y/o predice qué proteínas tienen la mayor afinidad a las proteínas estudiadas (BACE1, GSK-3 β , SIRT1 y RelA) en base de datos experimentales, predicciones computacionales y fuentes bibliográficas. El análisis de las interacciones proteína-proteína es útil en la recolección de proteínas homólogas, en dado caso que la proteína de interés carezca de una estructura disponible para la elaboración del “docking” molecular.

El proteoma teórico está diseñado por nodos y conexiones (“edges”). Un nodo en color representa la proteína de interés y las proteínas que conforman el primer nivel de interacción.

9.2.1. BACE1

La evidencia sugiere que BACE1 demostró tener interacción principalmente con PPA, reticulon-4 (RTN4), reticulon-3 (RTN3), la proteína de unión al factor de ribosilación del ADP GGA1 (GGA1), PSEN1, la proteína de unión al factor de ribosilación del ADP GGA3 (GGA3), proteína 10 con dominio de desintegrina y metaloproteínasa (ADAM10), β -secretasa 2 (BACE2), la inmunoglobulina pesada variable 3-43D (IGHV3-43D) y Nicastrina (NCSTN), con una puntuación de confianza mayor a >0.870. Los datos son representados en la Tabla 11. Cabe resaltar que BACE1 presenta homologación con BACE2. Las características de BACE2 están representadas en la Tabla 12.

La interacción e inhibición de BACE1 por parte de la curcumina alteraría la interacción que tiene BACE1 con las proteínas mencionadas, en específico con aquellas que participan en la vía amiloidogénica. Por ejemplo, al inhibir BACE1, la proteína PPA no es escindida, por lo que la proteína PSEN1, que se encuentra formando parte de la γ -secretasa, tampoco puede realizar su función de escindir el fragmento C-terminal (que no se formó), por lo que últimamente no se generaría A β . Un experimento que se

realizó en ratones transgénicos 5XFAD con EA mostró que al aplicar 150-300 mg/kg/día de curcumina por 60 días disminuyó la producción de A β al inhibir la expresión de BACE1. Este estudio mostró que después del tratamiento con la curcumina, la expresión de BACE1 y el fragmento C-terminal disminuyeron. Además, los ratones redujeron la degradación sináptica y mejoraron el aprendizaje espacial y el deterioro de la memoria (Zheng et al., 2017).

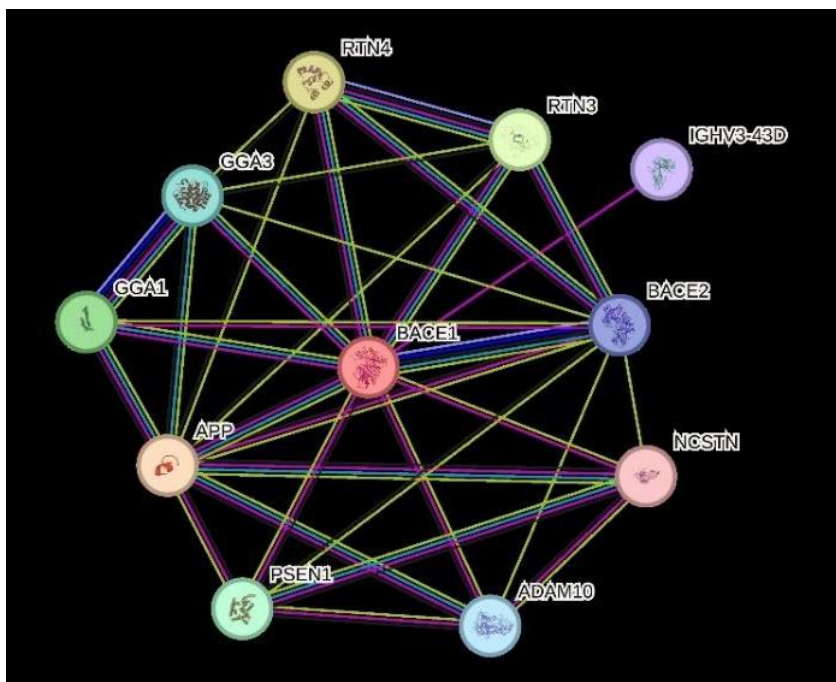


Figura 4. Proteoma teórico de BACE1.

Tabla 11. Puntaje de interacción con BACE1.

Proteína	Score
PPA	0.999
RTN4	0.994
RTN3	0.991
GGA1	0.979
PSEN1	0.972
GGA3	0.933
ADAM10	0.922
BACE2	0.909

IGHV3-43D	0.900
NCSTN	0.878

Tabla 12. Características de BACE2.

β -secretasa 2		
Principales funciones	Localización	Número de acceso y Formato FASTA
Responsable del procesamiento proteolítico de PPA. Escinde la PPA, entre los residuos 690 y 691, lo que conduce a la generación y liberación extracelular de la PPA soluble escindida en beta, y un fragmento C-terminal asociado a la célula correspondiente que luego es liberado por la gamma secretasa. También se ha demostrado que puede escindir la PPA entre los residuos 671 y 672. Participa en el desprendimiento proteolítico de PMEL en las primeras etapas de la biogénesis del melanosoma. Escinde PMEL dentro del fragmento M-beta para	Retículo endoplasmático. Endosoma. Aparato de Golgi. Membrana del melanosoma. Membrana. Membrana plasmática. Red trans-Golgi.	Número de acceso: Q9Y5Z0 Formato FASTA: >Beta-secretasa 2 MGALARALLPLLAQWLLRAAPE LAPAPFTLPLRVAAATNRVVAPTP GPGTPAERHADGL ALALEPALASPAGAAANFLAMVDN LQGDSGRGYYLEMLIGTPPQKLQ ILVDTGSSNFAVAG TPHSYIDTYFDTERSSTYRSKGF DVTVKYTQGSWTGFVGEDLV TIP KGFNTSFLVNIATI FESENFFLPGIKWNGILGLAYATL AKPSSSLETFFDSLVTQANIPNVF SMQMCGAGLPVA GSGTNGGSLVLGGIEPSLYKGDI WYTPIKEEWYYQIEILKLEIGGQS LNLDCREYNADKA IVDSGTTLLRLPQKVFDVVEAVA RASLIPEFSDGFWTGSQ LACWTN SETPWSYFPKISI

liberar el fragmento luminal de PMEL amiloidogénico que contiene M-alfa y una pequeña porción del extremo N-terminal de M-beta. Este es un paso previo para el procesamiento y ensamblaje posterior de las fibrillas de PMEL en láminas amiloides. Responsable también del procesamiento proteolítico de CLTRN en las células beta pancreáticas		YLRDENSSRSFRITILPQLYIQPM MGAGLNYECYRFGISPSTNALVI GATVMEGFYVIFD RAQKRVGF AASPCAEIAGAAVSE ISGPFSTEDVASNCVPAQSLSEPI LWIVSYALMSVCG AILLVLIVLLLLPFRCQRRPRDPEV VNDESSLVRHRWK
--	--	---

9.2.2. GSK-3 β

La proteína GSK-3 β tiene una interacción con la proteína polisis coli adenomatosa (APC), la isoforma α de la caseína quinasa I (CSNK1A1), axin-1 (AXIN1), axin-2 (AXIN2), la proteína Tau asociada a los microtúbulos (MAPT), proteína 1A que contiene repeticiones Fbox/WD (BTRC), el protooncogén FRAT1 (FRAT1), la proteína de polaridad del segmento desordenado homóloga DVL-1 (DVL-1) y catenina beta-1, teniendo una puntuación de confianza de 0.999 en todas las proteínas mencionadas. Por otro lado, GSK-3 β , tiene una homología con la proteína quinasa serina/treonina RAC-alfa (AKT1), con una puntuación de confianza de 0.579. Las características de AKT1 son ilustradas en la Tabla 13.

La inhibición de GSK-3 β por la curcumina vendría alterando las proteínas con las que demuestra tener mayor interacción. Todas las proteínas que muestran relación con GSK-3 β , exceptuando MAPT y AKT1, participan en la vía de señalización Wnt. Las vías de señalización Wnt pueden ser no canónicas y canónicas, La vía Wnt canónica (o vía Wnt/ β -catenina) está envuelta principalmente en la proliferación celular y, al ser

activada inhibe las funciones de GSK-3 β . La señalización Wnt igual está envuelta en el metabolismo y la regeneración del hígado, la reparación y metabolismo del tejido pulmonar, el desarrollo del sistema hematopoyético y la maduración y actividad de osteoblastos (J. Liu et al., 2022). En la EA, la vía de señalización Wnt se ve afectada, lo que conlleva a la actividad de GSK-3 β aumentada y consecuentemente, la hiperfosforilación de Tau. Además, se ve un incremento en la producción de A β al ser promovida la vía amiloidogénica de PPA (Palomer et al., 2019). Esto quiere decir que la inhibición de GSK-3 β por la curcumina regularía positivamente la vía de señalización Wnt y esto beneficiaría al control de la EA. La investigación de Jia y colaboradores refiere que la curcumina puede potenciar la señalización Wnt/ β -catenina mediante el incremento en la expresión de proteínas Wnt (Jia et al., 2019). Otro estudio demostró que la curcumina disminuyó la actividad de GSK-3 β , haciendo que la fosforilación de β -catenina disminuyera a la vez que aumentó su expresión, activando la vía Wnt/ β -catenina la cual tiene evidencia de mejorar la neurogénesis (Lou et al., 2024).

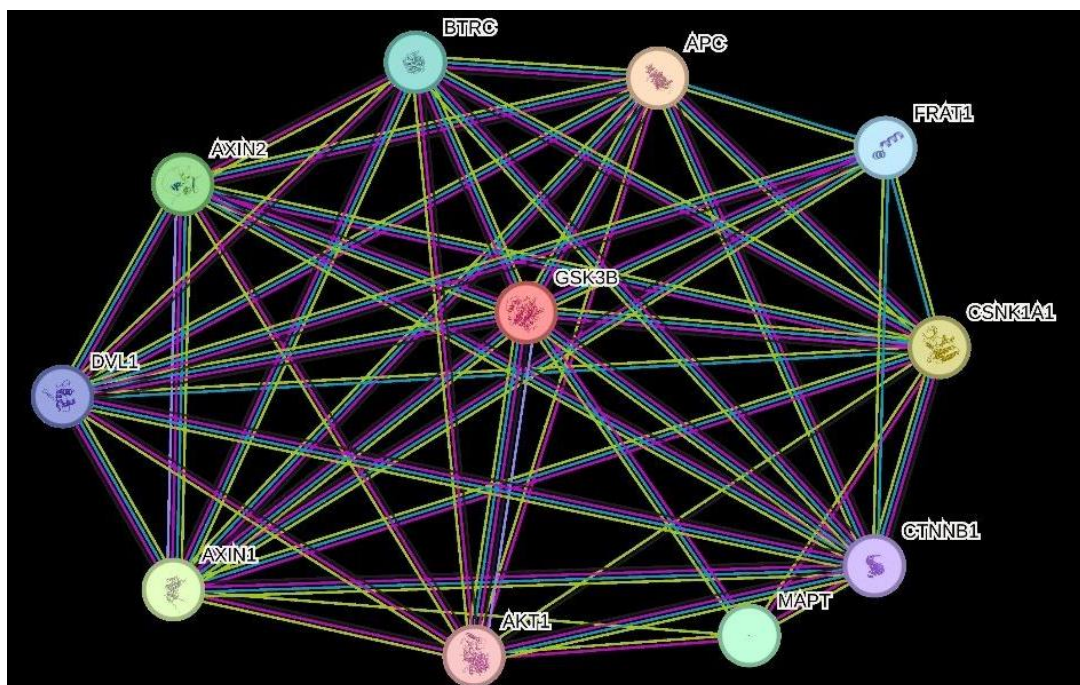


Figura 5. Proteoma teórico de GSK-3 β .

Tabla 13. Características de AKT1.

Proteína quinasa serina/treonina RAC-alfa		
Principales funciones	Localización	Número de acceso y Formato FASTA
AKT1 es una de las tres quinasas de serina/treonina estrechamente relacionadas (AKT1, AKT2 y AKT3) llamadas quinasas AKT, que regulan muchos procesos, incluidos el metabolismo, la proliferación, la supervivencia celular, el crecimiento y la angiogénesis. Esto está mediado por la fosforilación de serina y/o treonina de una variedad de sustratos posteriores. AKT también regula el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno mediante la fosforilación de GSK3A en 'Ser-21' y GSK3B en 'Ser-9', lo que da como resultado la inhibición de su actividad quinasa (por similitud).	Corteza celular. Citoplasma. Citosol. Sinapsis glutamatérgica. Membrana. Microtúbulo del citoesqueleto. Unión célula-célula. Cuerpo basal ciliar. Lamelipodio. Espacio intermembrana mitocondrial. Nucleoplasma. Núcleo. Membrana plasmática. Postsinapsis. Vesícula. Huso. Complejo que contiene proteína.	Número de acceso: P31749 Formato FASTA: >Proteína quinasa serina/treonina RAC-alfa MSDVAIVKEGWLHKRGEYIKTWR PRYFLLKNDGTFIGYKERPQDVD QREAPLNNFSVAQC QLMKTERPRPNTFIIRCLQWTTVI ERTFHVETPEEREETTAIQTVA DGLKKQEEEEEMDF RSGSPSDNSGAEEMEVS LAKPK HRVTMNEFEYLKLLGKGTFGKVIL VKEKATGRYYAMKI LKKEVIVAKDEVAHTLTENRVLQN SRHPFLTALKYSFQTHDRLCFVM EYANGGELFFHLS RERVFSEDRARFYGAEIVSALDY LHSEKNVVYRDLKLENLMLDKDG HIKITDFGLCKEGI KDGATMKTFCGTPEYLAPEVLED NDYGRAVDWWGLGVVMYEMMC GRLPFYNQDHEKLFEL ILMEEIRFPRTLGP EAKSLLSGLLK KDPKQRLGGGSEDAKEIMQHRF FAGIVWQH VYEKK

También se cree que la fosforilación de las isoformas de GSK3 por AKT es un mecanismo por el cual se impulsa la proliferación celular (por similitud). AKT también regula la supervivencia celular a través de la fosforilación de MAP3K5 (quinasa relacionada con la señal de apoptosis).		LSPPFKPQVTSETDTRYFDEEFT AQMITITPPDQDDSMECVDSERR PHFPQFSYSASGTA
--	--	---

9.2.3. SIRT1

La proteína SIRT1 demuestra tener una puntuación de confianza de 0.999 con las siguientes proteínas: Coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPARGC1A), el antígeno tumoral celular p53 (TP53), proteína reguladora del ciclo celular y apoptosis 2 (CCAR2), la histona-lisina N-metiltransferasa SUV39H1 (SUV39H1), proteína Forkhead box O3 (FOXO3), proteína Forkhead box O1 (FOXO1), y la proteína de ciclos circadianos de producción locomotora kaput (CLOCK). Igualmente, SIRT1 tuvo interacción con el receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPARG) con una puntuación de confianza de 0.998, la proteína 1 similar al translocador nuclear del receptor de aril hidrocarburos (ARNTL) con 0.997, y la proteína 8 de procesamiento de ARN ribosómico (RRP8) con 0.996. SIRT1 no cuenta con ningún homólogo.

Una activación de la proteína SIRT1 por parte del resveratrol podría amplificar la interacción de esta proteína con las proteínas mencionadas anteriormente, dependiendo de la funcionalidad que tienen cada una. Las proteínas ARNTL y CLOCK forman parte del reloj circadiano. El reloj circadiano es un sistema autónomo el cual sirve como “cronómetro” a los organismos para adaptarse a eventos externos, esto a

través de la regulación de procesos fisiológicos y conductuales. El reloj circadiano puede regular la actividad de las sirtuinas por medio de diversos métodos, como modular su expresión. Así mismo, SIRT1 regula el estado de acetilación de los componentes del reloj circadiano y afecta la amplitud de los ritmos circadianos en células y el hígado. También se sabe que SIRT1 se une al complejo CLOCK-ARNTL, haciendo así la regulación del bucle de retroalimentación del reloj circadiano (Zhuang et al., 2024). Existe un círculo vicioso entre los ritmos circadianos y la EA, ya que la alteración del ritmo circadiano puede acelerar el envejecimiento, la neurodegeneración y la disbiosis intestinal que podría agravar la EA. Por otra parte, la EA puede alterar los ritmos circadianos, lo que promueve el deterioro cognitivo y el desequilibrio metabólico (Madamanchi et al., 2025). Una promoción en la actividad de SIRT1 por el resveratrol podría así, además de sus beneficios ya mencionados, ayudar en la regulación del reloj circadiano y los ritmos circadianos que se ven afectados por la EA. Un estudio realizado por Ribeiro y colaboradores menciona un experimento realizado en células tratadas con 6-hidroxidopamina, para asimilar el fenotipo de la Enfermedad de Parkinson, en donde la alteración circadiana había una disminución en los niveles de SIRT1 y acetilación de ARNTL. Este experimento mostró una activación de SIRT1 con resveratrol, el cual disminuyó las disfunciones del ritmo circadiano y las actividades antioxidantes anormales (Ribeiro et al., 2022).

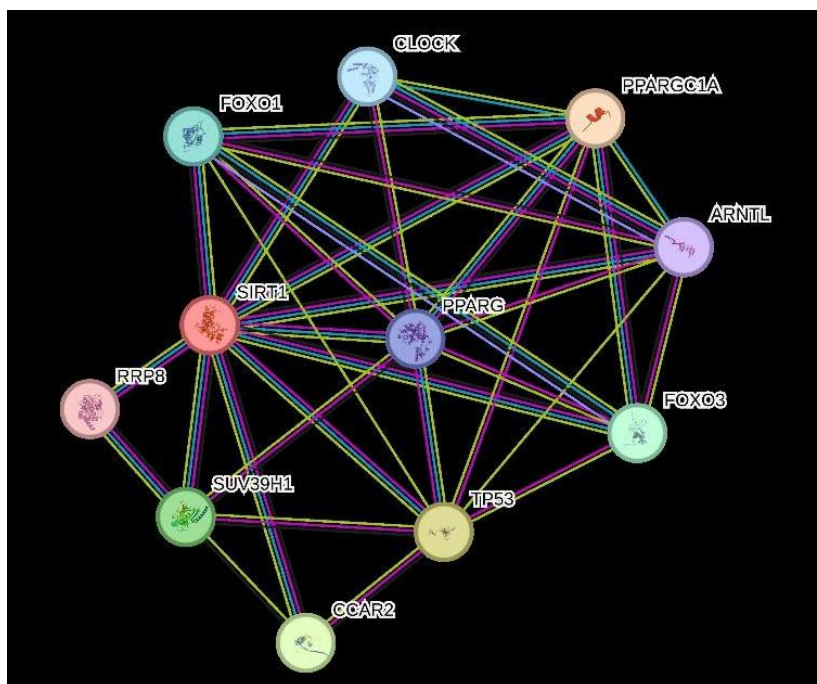


Figura 6. Proteoma teórico de SIRT1.

9.2.4. RelA

La proteína RelA tiene una puntuación de confianza de 0.999 con las proteínas: NFKBIA, el factor de transcripción RelB (RELB), NFKB1, la proteína de unión a CREB (CREBBP), acetiltransferasa de histona p300 (EP300), la proteína 4 que contiene bromodominio (BRD4), el inhibidor del factor NF-kappa-B épsilon (NFKBIE), el protooncogén c-Rel (REL), el inhibidor beta NF-κB (NFKBIB), y NFKB2. RelA demuestra tener homología con REL (0.884), RELB (0.839), y con NFKB2 (0.779). Las características de REL son descritas en la Tabla 14 y en la Tabla 15 para RELB.

Las proteínas RELB, NFKB1, REL y NFKB2, junto con RELA, son aquellas que pueden conformar el complejo homodímero o heterodímero NF-κB. Específicamente, el complejo heterodímero RELA-NFKB1 es aquel en donde forma parte la proteína RELA. El consumo de resveratrol para la activación de SIRT1 y la subsecuente inhibición del complejo RELA-NFKB1 por parte de esta proteína llevaría a que no pudiera realizar su actividad como activador transcripcional en procesos de inflamación, por lo que se disminuiría. Esto concuerda con lo dicho en el estudio de Fernandez y colaboradores, mencionando que a menores niveles de SIRT1, mayor expresión de NF-κB p65 y

consecuentemente, a un incremento en la expresión de citoquinas inflamatorias con TNF- α y la IL-6 en hepatocitos. También, puede reducir la expresión de citoquinas inflamatorias reguladas por NF- κ B al inhibir RELA en lisina 310, resultando en efectos antiinflamatorios (Fernandez et al., 2024). Otro estudio menciona que el resveratrol puede inhibir la neuroinflamación y el estrés oxidativo por una serie de mecanismos, entre estos, está la desacetilación de RelA por medio de la activación de SIRT1, lo que lleva a una disminución de una señalización inflamatoria (Y. Liu et al., 2025). Además, se conoce que la SIRT1 inducida por el resveratrol inhibe la señalización de NF- κ B en microglías y astrocitos, protegiendo neuronas con EA contra la toxicidad inducida por A β (Gomes et al., 2018).

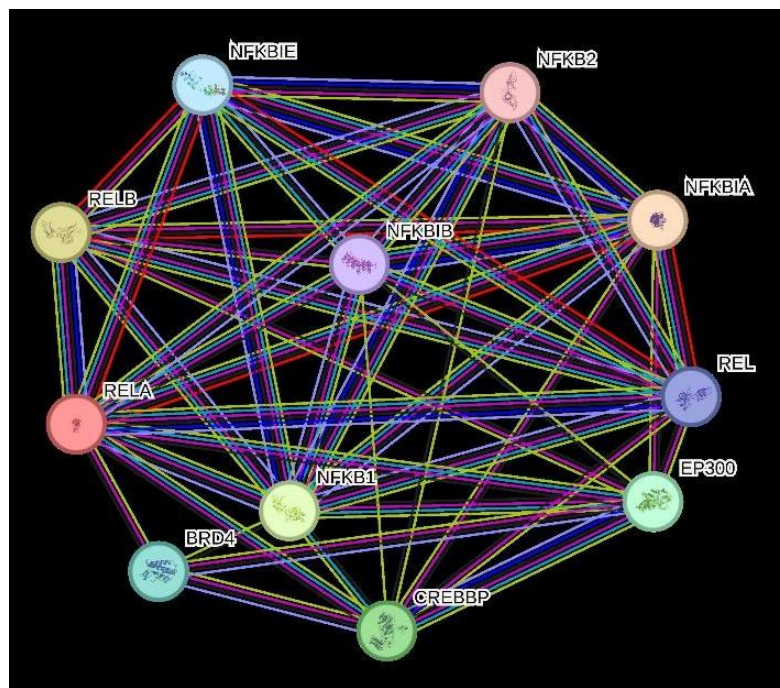


Figura 7. Proteoma teórico de RelA.

Tabla 14. Características de REL.

Protooncogén c-Rel		
Principales funciones	Localización	Número de acceso y Formato FASTA
Protooncogén que puede desempeñar un papel en la diferenciación y la linfopoyesis. El heterodímero NF-kappa-B RELA/p65-c-Rel es un activador transcripcional.	Cromatina. Citoplasma. Citosol. Complejo NF-kappaB. Nucleoplasma. Núcleo.	Número de acceso: Q04864 Formato FASTA: >REL_HUMAN Protooncogén c-Rel MASGAYNPYIEIIEQPRQRGMRF RYKCEGRSAGSIPGEHSTDNNRT YPSIQIMNYYGKKG VRITLVTKNDPYKPHPHDLVGKD CRDGYEAEFGQERRPLFFQNL GIRCVKKKEVKEAI TRIKAGINPFNVPEKQLNDIEDCD LNVRCLCFQVFLPDEHGNLTAL PPVVSNIYDNRA PNTAELRICRVNKNCGSVRGGDE IFLLCDKVQKDDIEVRFVLNDWEA KGIFSQADVHRQV AIVFKTPPYCKAITEPVTVKMQLR RPSDQEVSESMDFRYLPDEKDT YGNKAKKQKTTLLF QKLCQDHVETGFRHVDQDGLEL LTSGDPPTLASQSAGITVNFPER PRPGLLGSGIGGRYF KKEPNLFSHDAVVREMPGTVSS QAESYYPSPGPISSGLSHHASMA PLPSSSWSSVAHPTP

		RSGNTNPLSSFSTRTLPSNSQGI PPFLRIPVGNDLNASNACIYNNAD DIVGMEASSMP DLYGISDPNMLSNCSVNMMTTSS DSMGETDNPRLLSMNLENPSCN SVLDPRDLRQLHQMS SSSMSAGANSNTTVFVSQSDAF EGSDFSCADNSMINESGPSNSTN PNSHGFVQDSQYSGI GSMQNEQLSDSFPYEFFQV
--	--	---

Tabla 15. Características de RELB.

Factor de transcripción RelB		
Principales funciones	Localización	Número de acceso y Formato FASTA
Los complejos heterodiméricos RelB-p50 y RelB-p52 de NF-kappa-B son activadores transcripcionales. RELB no se asocia con el ADN ni con RELA/p65 o REL. Estimula la actividad promotora en presencia de NFKB2/p49. Se observa una mayor represión del heterodímero en presencia de NFKB2/p52.	Centrosoma. Cromatina. Citoplasma. Citosol. Complejo NF-kappaB. Nucleoplasma. Núcleo. Complejo que contiene proteína. Sinapsis. Complejo represor transcripcional.	Número de acceso: Q01201 Formato FASTA: >RELB_HUMAN Factor de transcripción RelB MLRSGPASGPSVPTGRAMPSRR VARPPAAPELGALGSPDLSSL AVSRSTDELEIIDEY IKENGFGLDGGQPGPGEGLPRLV SRGAASLSTVTLPVAPPATPPP WGCPLGRLVSPAPG PGPQPHLVITEQPKQRGMRFY ECEGRSAGSILGESSTEASKTLP AIELRDCGGLREVEV

Es necesario para la maduración y la función de los linfocitos T y B.		TACLVWKDWPHRVHPSLVGKD CTDGICRVRLRPHVSPRHSFNNL GIQCVRKKEIEAAIE RKIQLGIDPYNAGSLKNHQEVDM NVVRICFQASYRDQQGQMRRMD PVLSEPVYDKKSTNT SELRICRINKESGPCTGGEELYLL CDKVQKEDISVVFSTRASWEGRA DFSQADVHRQIAIV FKTPPYEDLEIVEPVTNVFLQRL TDGVCSEPLPFTYLPRDHDSYGV DKKRKRGMPPDVLG ELNSSDPHGIESKRRKKKPAILDH FLPNHGSGPFLPPSALLPDPDFF SGTVSLPGLEPPG GPDLLDDGFAYDPTAPTFTMLD LLPPAPPHASAVVCSGGAGAVV GETPGPEPLTLDSYQ APGPGDGGTASLVGSNMFPNHY REAAFGGGLLSPGPEAT
--	--	---

9.3. Estructuras computacionales

Conociendo las características de las proteínas estudiadas y sus homólogos es posible la búsqueda de las estructuras computacionales de los ligandos y receptores. Por medio de estas estructuras es posible la realización del “docking” molecular.

9.3.1. Estructuras de ligandos

Las estructuras de la curcumina y el resveratrol se obtuvieron por medio de la base de datos PubChem. Se descargaron las versiones 2D de ambas y en formato SDF.

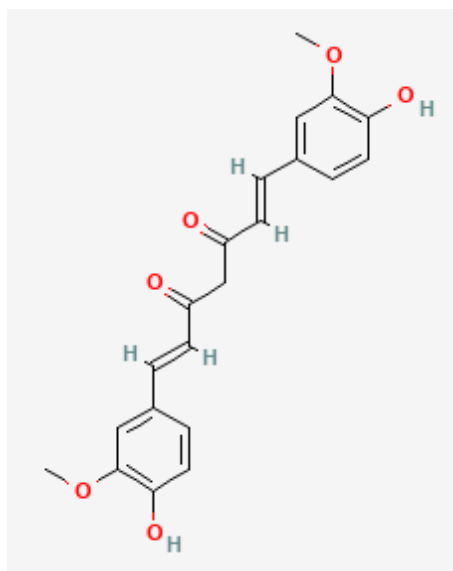


Figura 8. Estructura 2D de la curcumina.

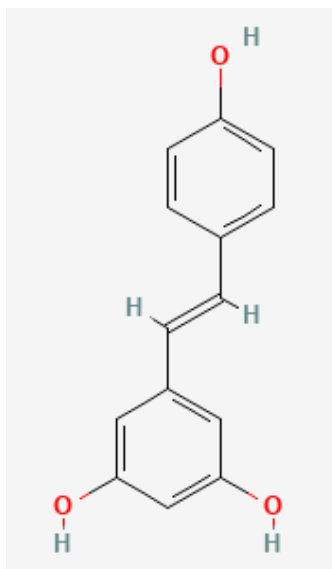
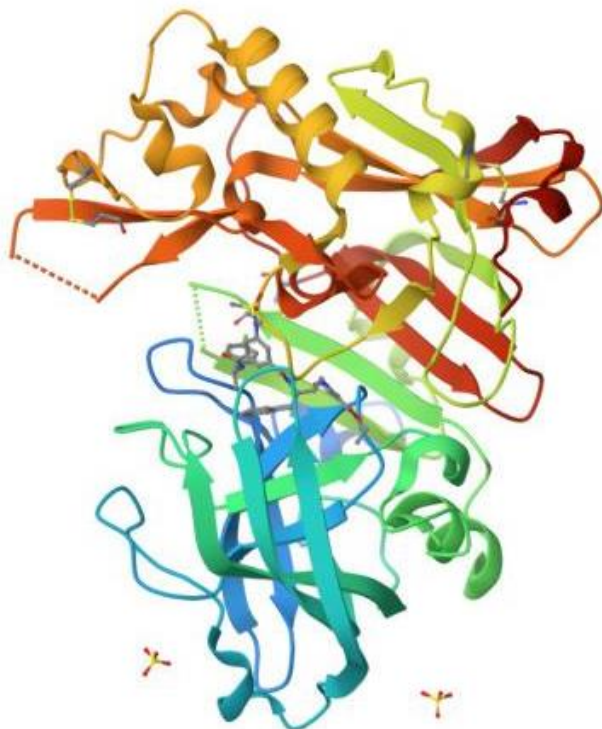


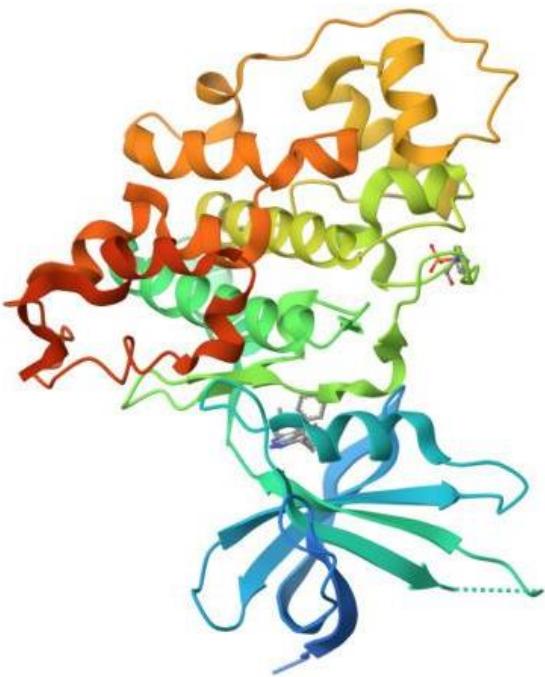
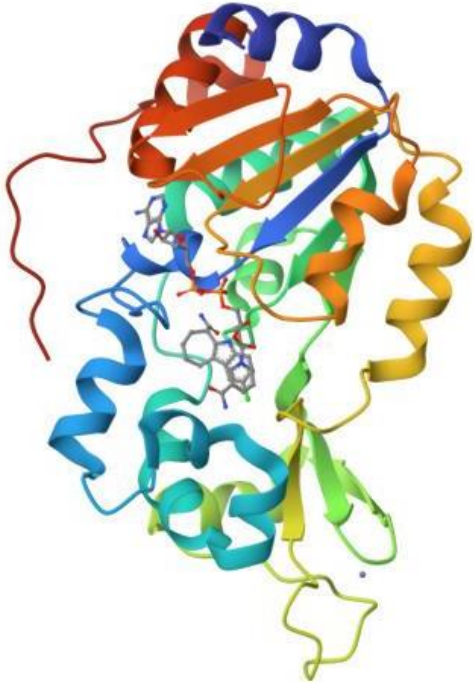
Figura 9. Estructura 2D del resveratrol.

9.3.2. Estructuras de receptores

En el caso de las proteínas, la base de datos PDB cuenta con un ID de cada compuesto que posee, por lo que no se necesitó descargar ningún documento debido a que el programa utilizado para realizar “docking” molecular tiene la opción de manipular cualquier compuesto tan solo ingresando su respectivo ID. Se logró encontrar la estructura de todas las proteínas de interés, por lo que no se requirió buscar las proteínas homólogas de ninguna.

Tabla 16. ID y estructura de receptores.

Nombre del compuesto	ID	Estructura 3D
BACE1	3UQW	

GSK-3 β	5KPK	
Sirt1	4I5I	

RelA	3GUT (cadena G)	
------	-----------------------	--

9.4. Interacción receptor-ligando

Realizar el “docking” molecular de un ligando con una proteína permite conocer primeramente si en verdad tienen la capacidad de unirse/interactuar. Una vez realizada la interacción, se obtienen datos como: la conformación que optó el ligando dentro de las proteínas, la cantidad y el tipo de enlaces químicos que surgieron, y la ubicación y longitud de cada enlace en la proteína. Toda esta información es importante para saber el efecto a nivel funcional que tiene el ligando sobre la proteína. En este caso, determinar si la curcumina y el resveratrol alteran de cierta manera proteínas que participan en el mecanismo de la EA.

9.4.1. BACE1-Curcumina

La conformación que tuvo la curcumina dentro de BACE1 está representada en las Figuras 10 y 11. Se formaron interacciones como enlaces de hidrógeno convencionales en los residuos serina A:187, glutamina A:294, ácido glutámico A:290 y arginina A:351. De igual manera existieron interacciones como lo es pi-sigma y

apilamiento pi-pi (pi-pi stacked) en el residuo triptófano A:189, e interacciones pi-pi “T-shaped” y pi-alkilo en el residuo tirosina A:190.

Recientemente se ha demostrado que el grupo hidroxilo fenólico podría contribuir a la actividad anti-amiloidogénica. Los grupos fenil metoxi parecen contribuir a la supresión del péptido β -amiloide y de la proteína precursora amiloide, no se descartan las interacciones hidrofóbicas que también han demostrado un papel importante para la interacción. Además, la formación de enlaces flexibles de hidrógeno que son cruciales para la inhibición de la agregación de A β . También se ha observado en estudios de acoplamiento molecular que la unión podría llevarse a cabo en los aminoácidos aspartato y serina (Chainoglou & Hadjipavlou-Litina, 2020).

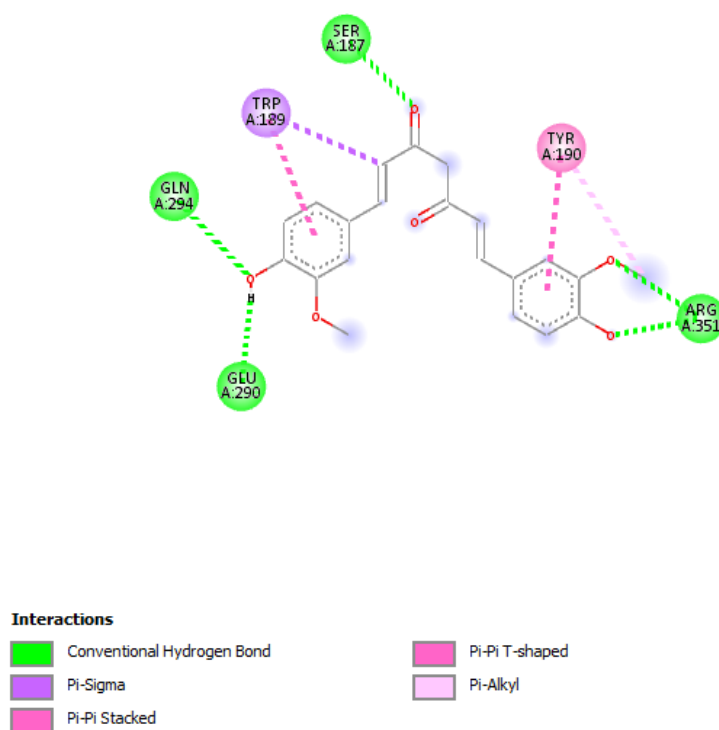


Figura 10. Diagrama 2D de la curcumina interactuando con BACE1.

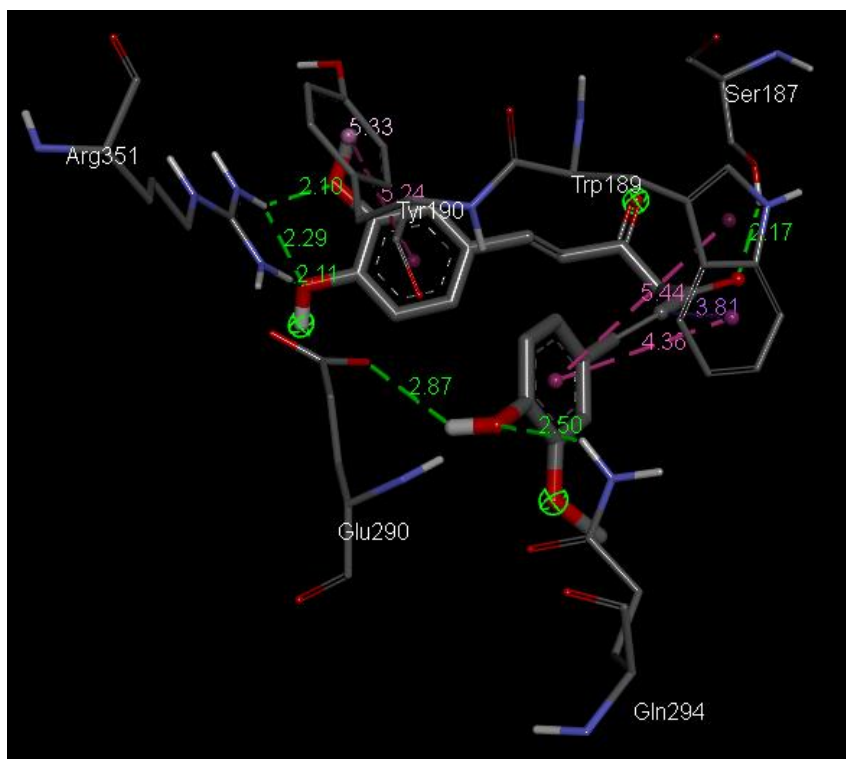


Figura 11. Estructura 3D de la curcumina interactuando con BACE1.

La distancia promedio que se deben de considerar, para realizar y obtener un buen “docking” molecular, depende de que los átomos del ligando deben estar a una distancia específicas de los residuos de aminoácidos del receptor para formar enlaces estables de diferentes tipos, por ejemplo; se conoce a que distancia los puentes de hidrógeno deben de estar entre el donador y el aceptor es de 2.7 a 3.3 Å. Además; si son enlaces fuertes se consideran entre 2.2 y 2.5 Å, y débiles hasta los 4.0 Å. Las Interacciones tipo hidrofóbicas como las fuerzas de van der Waals, su distancia óptima entre carbonos es un poco mayor, generalmente entre 3.3 y 4.0 Å. Las interacciones de tipo iónicas y enlaces salinos, su distancia óptima es de 2 a 5.0 Å (Tam et al., 2022).

Las distancias que se obtuvieron en esta interacción en el rango de 2.2 a 4.0 Å fueron: todos los enlaces de hidrógeno convencionales de los residuos serina A:187, glutamina A:294, ácido glutámico A:290 y arginina A:351. Estos datos se pueden observar en la figura 11.

En cuanto a las interacciones aromáticas, la distancia promedio para las interacciones de apilamiento pi-pi es de 3.5 a 4.5 Å, mientras que para las interacciones pi-pi “T-

shaped” es de 5 a 6 Å (Brylinski, 2018). Para las interacciones pi-sigma, se han visto distancias no mayores a 4 Å (Millan-Casarrubias et al., 2025; S. et al., 2023). Las interacciones pi-alquilo tienen una distancia optima de 3.9 Å, aunque se han visto distancias mayores, como en el estudio de S. y colaboradores, donde se realizó “docking” molecular con derivados del indano-1,3-diona en la enzima elastasa de neutrófilos humanos, en donde se reportaron enlaces pi-alquilo entre 4.7 a 4.9 Å (S. et al., 2023; Xiao & Woods, 2023).

En la figura 11 se puede observar que los enlaces de apilamiento pi-pi del triptófano A:189 tuvieron una distancia de 5.36 Å y 5.44 Å respectivamente, y el enlace pi-sigma una distancia de 3.81 Å. En el residuo tirosina A:190 el enlace pi-pi “T-shaped” tuvo una distancia de 5.24 Å, y el enlace pi-alquilo 5.33 Å.

9.4.2. GSK-3 β -Curcumina

La conformación que tuvo la curcumina dentro de GSK-3 β está ilustrada en las Figuras 12 y 13. Existieron enlaces de hidrógeno convencionales en ácido glutámico B:97, ácido aspártico B:200, valina B:135 y asparagina B:186. Se formó un enlace covalente carbón-hidrógeno en el ácido aspártico B:200. Además, valina B:70, lisina B:85 y cisteína B:199 formaron enlaces pi-alquilo con curcumina y leucina B:132, valina B:110 y cisteína B:199 formaron enlaces alquilo. Finalmente hubo una interacción de apilamiento pi-pi en fenilalanina B:67.

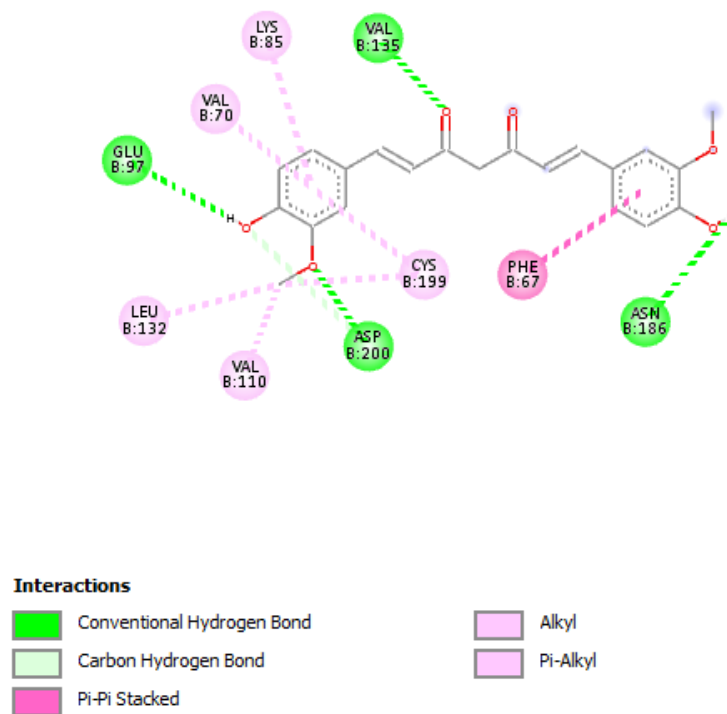


Figura 12. Diagrama 2D de la curcumina interactuando con GSK-3 β

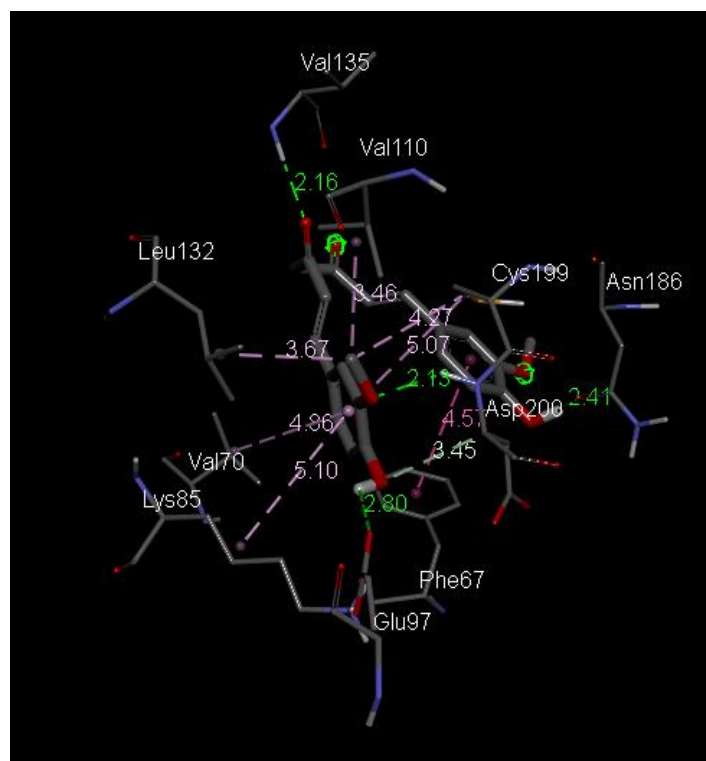


Figura 13. Estructura 3D de la curcumina interactuando con GSK-3 β .

Las distancias en las que se obtuvieron interacciones entre en el rango de 2.2 a 4.0 Å fueron: todos los enlaces de hidrógeno convencionales que se formaron en el ácido glutámico B:97, ácido aspártico B:200, valina B:135 y asparagina B:186; y en el enlace carbón-hidrógeno del ácido aspártico B:200.

El enlace de apilamiento pi-pi de la fenilalanina B:67 tuvo una distancia de 4.57 Å. Los enlaces pi-alquilo de los residuos valina B:70, lisina B:85 y cisteína B:199 tuvieron una distancia de 4.86 Å, 5.10 Å y 5.07 Å respectivamente. Por último, los enlaces alquilo de los residuos leucina B:132, valina B:110 y cisteína B:199 tuvieron una distancia de 3.67 Å, 3.46 Å y 4.27 Å. Los datos están representados en la figura 13.

9.4.3. SIRT1-Resveratrol

El resveratrol formó un enlace carbón-hidrógeno covalente con glicina A:261. El residuo alanina A:262 formó un enlace de hidrógeno convencional; fenilalanina A:273 una interacción pi-sigma; se formaron interacciones pi-alquilo en fenilalanina A:414 y fenilalanina A:273; e interacciones alquilo en alanina A:262 y valina A:445. Los resultados están representados en las Figuras 14 y 15.

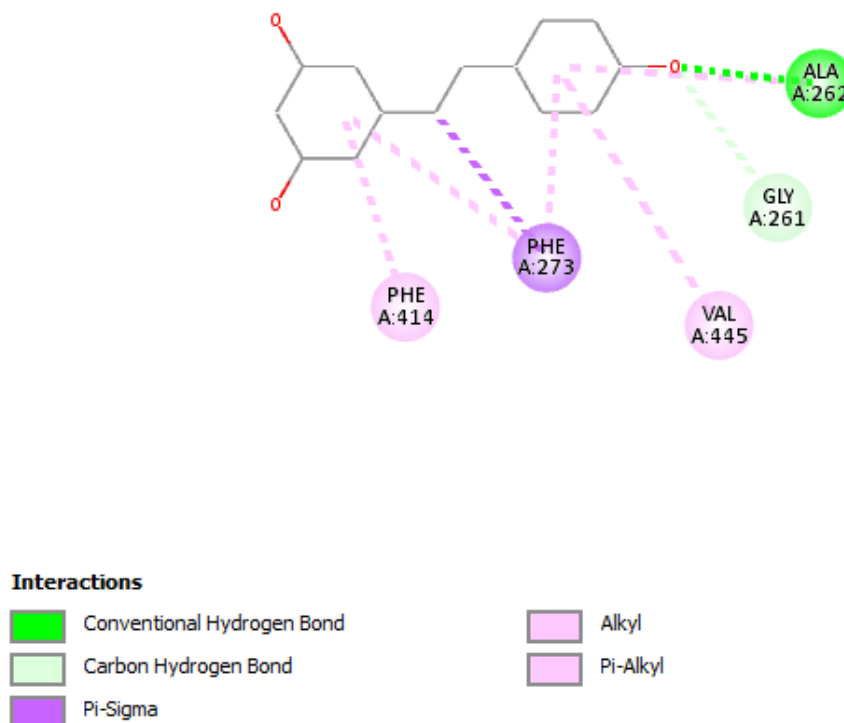


Figura 14. Diagrama 2D del resveratrol interactuando con SIRT1.

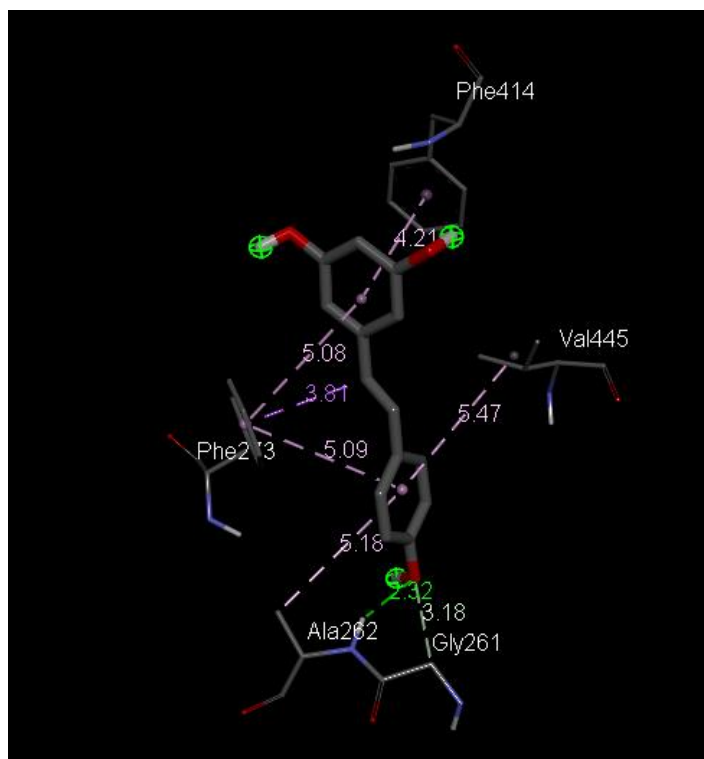


Figura 15. Estructura 3D del resveratrol interactuando con SIRT1.

Las distancias que se obtuvieron en esta interacción en el rango de 2.2 a 4.0 Å son: el enlace de hidrógeno convencional en alanina A:262 y el enlace carbón-hidrógeno covalente en glicina A:261.

En la figura 15 se observa que el enlace pi-sigma del residuo fenilalanina A:273 tuvo una distancia de 3.81 Å. Los enlaces pi-alkilo del residuo fenilalanina A:273 tuvieron una distancia de 5.08 Å y 5.09 Å, y el del residuo fenilalanina A:414 contó con una distancia de 4.21 Å. Los enlaces alquilo de los residuos alanina A:262 y valina A:445 tuvieron una distancia de 5.18 Å y 5.47 Å.

9.4.4. RelA-SIRT1

Debido al tamaño total de ambas proteínas no fue posible realizar el “docking” molecular dentro de Chimera.

9.5. Validación del “Docking” Molecular

Al realizar cualquier “docking” molecular es importante tener certeza que el protocolo y los programas que se utilizan funcionen correctamente, y que el equipo utilizado demuestre ser capaz de poder manejar estos programas. El “redocking” es un método

utilizado para poder validar el “docking” molecular. Consiste en separar un compuesto conformado por una interacción receptor-ligando que se encuentra en PDB, guardando el receptor y ligando en documentos reparados para luego realizar “docking” molecular con estos. Idealmente, al comparar el ligando original y el ligando nuevo resultante del “docking” molecular se encontrarán sobrepuestos uno sobre el otro, confirmando así que la metodología y herramientas son óptimas para el trabajo (Coumar, 2021; Ferrari & Patrizio, 2021).

Para cada interacción estudiada se buscó en la plataforma PDB de algún compuesto que tuviera una interacción entre la misma proteína y, si era posible; del mismo polifenol. Se separaron ambos compuestos y se realizó el “redocking” utilizando el mismo protocolo. Debido a que las interacciones que se realizaron fueron por medio de “docking ciego”, primero se aplicó el “redocking” utilizando una caja de interacción que solo abarcara el ligando original del compuesto cristalizado de PDB para así tener una comparación más precisa. Después, se hizo “redocking” del compuesto de PDB por medio del “docking ciego” y siguiendo la misma metodología, arrojando los siguientes resultados.

9.5.1. BACE1-Curcumina

Para realizar el “redocking” de BACE1-Curcumina se utilizó una interacción entre la proteína BACE1 unida a un inhibidor (PDB: 4H1E). En la figura 16 se observa que después de haber separado el inhibidor y realizado “docking” molecular, este queda sobrepuesto sobre el inhibidor cristalizado, teniendo un RMSD de 6.9 Å.

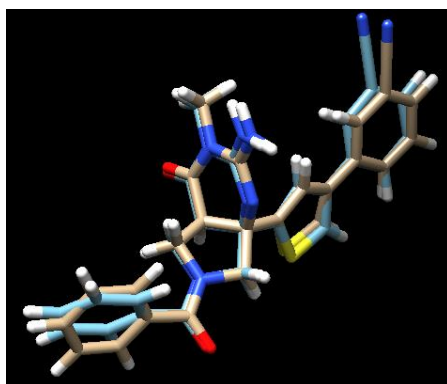


Figura 16. Comparación del inhibidor cristalizado (gris) y el inhibidor después de “docking” molecular (azul).

En el caso del “docking ciego”, los resultados fueron los siguientes: en la Tabla 17, se muestran los valores obtenidos de RMSD de las diferentes interacciones. En el contexto del “docking” molecular, la plataforma de AutoDock Vina utiliza los términos RMSD l.b. (lower bound o límite inferior) y RMSD u.b. (upper bound o límite superior). Se refieren a dos formas de calcular la desviación cuadrática media (RMSD) comparando una conformación del ligando con la conformación que tiene menor energía, llamada estructura de referencia, la cual se encuentra al inicio de la tabla con un RMSD l.b. y u.b. en 0. Ambos valores indican qué tan similar es estructuralmente una interacción de unión respecto a la de referencia.

El valor de RMSD estándar que se cita con mayor frecuencia es el RMSD l.b.; porque compara cada átomo de una conformación con el átomo más cercano del mismo elemento, pero en otra conformación. Además; considera la simetría de la molécula (por ejemplo, si un anillo de benceno gira 180 grados, el RMSD l.b. será bajo, aunque los índices de los átomos hayan cambiado).

El valor de RMSD depende del arbitraje de cada revista, sin embargo; por consenso internacional su valor debe ser menor a 10 Å, este valor indica el mejor acoplamiento y una menor energía entre moléculas permitiendo una menor vibración y por lo tanto mejor acoplamiento.

El “score” es una puntuación que corresponde al valor de la energía libre de unión entre el ligando y la proteína, este valor sirve para evaluar la afinidad del ligando por la proteína, además, ayuda a predecir la actividad biológica, se mide en kilocalorías por mol (kcal/mol) y entre más negativo es el valor del “score” mayor afinidad (estabilidad) tendrá la interacción.

En cada “docking ciego” que se realizó se obtuvieron los valores RMSD l.b. El primer valor corresponde a la mejor interacción ligando-ligando de la curcumina, este valor se considera como el principal acoplamiento, los demás corresponden a interacciones que podrían ocurrir de manera teórica.

El “score” de BACE1-inhibidor fue de -9.0 kcal/mol con un RMSD l.b de 3.793 Å. El “score” de las demás interacciones resultantes están descritas en la tabla 17. La mejor

conformación que tuvo el inhibidor dentro de BACE1 está representada en las figuras 17 y 18.

Los grupos fenólicos son los que interactúan con la proteína beta-amiloide, Tau, vías inflamatorias, estrés oxidativo y la actividad de la acetilcolinesterasa, por esta razón la curcumina se les recomienda a los paciente con EA, un dato interesante que se obtuvo es la interacción entre los grupos fenólicos con los aminoácidos aspártico y serina que están reportados en la bibliografía (figura 17) (Tam et al., 2022). Además; se localizó otro aminoácido aún no reportado que podría estar interactuando de manera importante con la arginina.

Tabla 17. Valores de RMSD l.b y RMSD u.b del “redocking” con BACE1-Inhibidor.

S	Score	RMSD l.b.	RMSD u.b.
V	-9.1	0.0	0.0
V	-9.0	3.793	5.687
V	-8.5	2.218	3.528
V	-8.3	2.464	3.319
V	-8.2	5.971	7.239
V	-7.4	5.825	7.364
V	-7.4	29.824	32.188
V	-7.3	27.471	31.616
V	-7.1	27.963	31.026
V	-7.1	27.234	31.125

Chimera Model #0.1			
REMARK VINA RESULT:	-9.1	0.000	0.000
REMARK	3 active torsions:		
REMARK	status: ('A' for Active; 'I' for Inactive)		
REMARK	1	A	between atoms: C1_1 and C8_8
REMARK		I	between atoms: C10_10 and N7_7
REMARK	2	A	between atoms: C10_10 and C17_17
REMARK	3	A	between atoms: C13_13 and C18_18

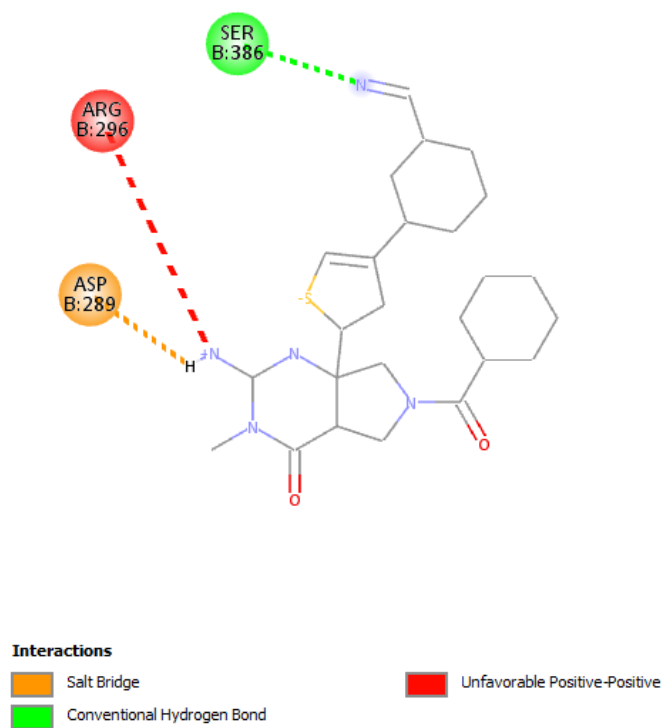


Figura 17. Diagrama 2D del inhibidor interactuando con BACE1.

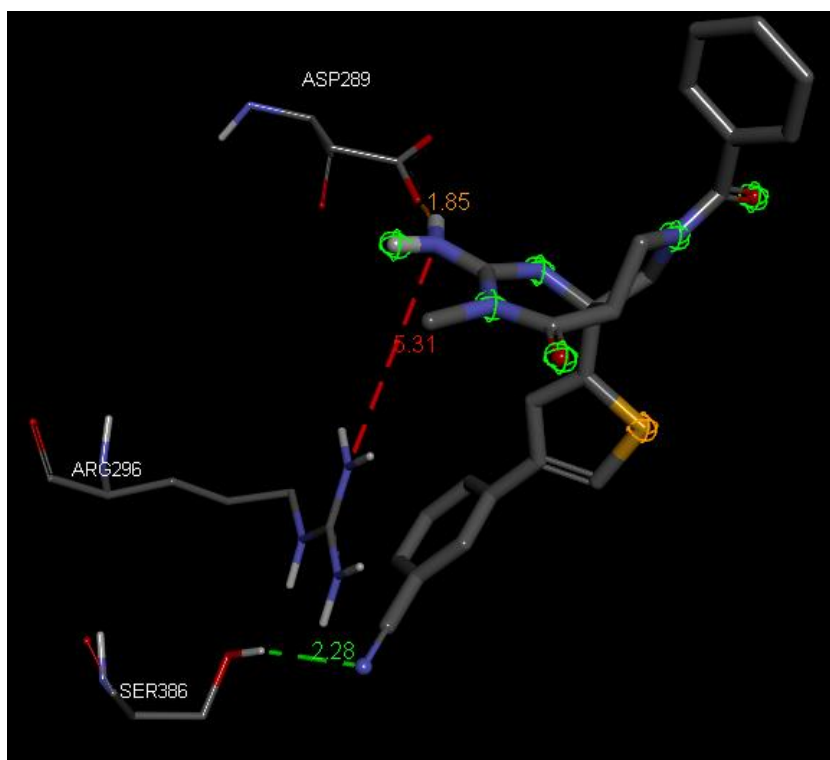


Figura 18. Estructura 3D de la interacción BACE1-Inhibidor.

Tabla 18. Comparación de interacciones entre BACE1-Curcumina y BACE1-Inhibidor.

BACE1-Curcumina		BACE1-Inhibidor	
Aminoácido	Tipo de enlace	Aminoácido	Tipo de enlace
Glu A:290	Enlace de hidrógeno convencional		
Gln A:294	Enlace de hidrógeno convencional		
Trp A:189	Pi-sigma Apilamiento Pi-Pi		
Ser A:187	Enlace de hidrógeno convencional	Ser B:386	Enlace de hidrógeno convencional
Tyr A:190	Pi-Aquilo Pi-Pi "T-shaped"		
Arg A:351	Enlace de hidrógeno convencional	Arg B:296	Interacción positiva-positiva desfavorable
		Asp B:289	Enlace de puente salino

9.5.2. GSK3 β -Curcumina

El "redocking" que se realizó para la interacción GSK3 β -Curcumina fue con una interacción entre la proteína GSK-3 β y el inhibidor 142 (PDB: 3SAY). En la figura 19 se puede observar al inhibidor 142 después del "redocking" sobrepuesto con el inhibidor 142 cristalizado, contando con un RMSD de 1.32 Å.

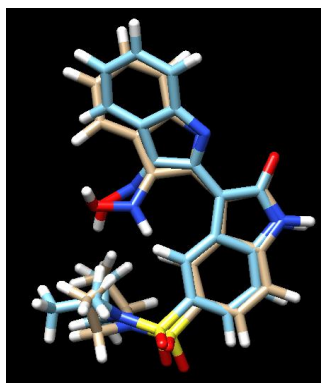


Figura 19. Comparación del inhibidor 142 cristalizado (gris) y el inhibidor 142 después de “docking” molecular (azul).

El “docking ciego” de GSK3 β -Inhibidor 142 tuvo un “score” de -8.8 kcal/mol con un RMSD l.b de 1.696 Å. En la tabla 19 están descritas las demás interacciones formadas, mostrando el “score” y el RMSD de cada una. La mejor conformación que tuvo el inhibidor 142 dentro de GSK-3 β está representada en las figuras 20 y 21.

Comparando la interacción entre GSK3 β -Curcumina y GSK3 β -Inhibidor 142 se encontró que la cisteína forma enlaces tanto con la curcumina como con el inhibidor 142. En la tabla 20 se describen todos los enlaces formados con ambas interacciones.

Tabla 19. Valores de RMSD l.b y RMSD u.b del “redocking” con GSK3 β -Inhibidor 142.

S	Score	RMSD l.b.	RMSD u.b.
V	-9.0	0.0	0.0
V	-8.8	1.696	2.428
V	-8.8	2.636	6.817
V	-8.8	2.493	6.706
V	-8.5	1.87	2.318
V	-8.5	2.364	3.877
V	-8.4	2.527	4.996
V	-8.0	13.203	15.804
V	-8.0	2.092	4.468
V	-7.8	26.056	27.804

Chimera Model #0.1			
REMARK VINA RESULT: -9.0 0.000 0.000			
REMARK 6 active torsions:			
REMARK status: ('A' for Active; 'I' for Inactive)			
REMARK 1	A	between atoms: C10_10	and C8_8
REMARK 2	A	between atoms: C16_16	and S22_22
REMARK 3	A	between atoms: N20_20	and O21_21
REMARK 4	A	between atoms: N25_25	and S22_22
REMARK 5	A	between atoms: C26_26	and N25_25
REMARK 6	A	between atoms: C28_28	and N25_25

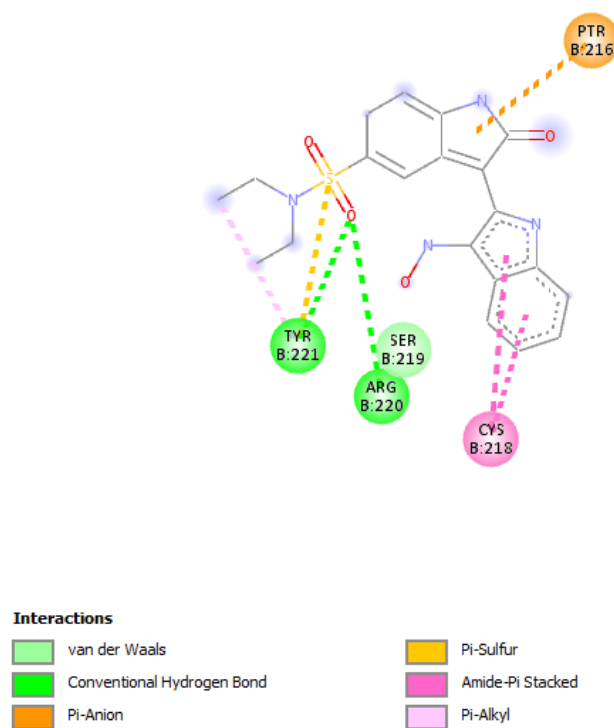


Figura 20. Diagrama 2D del inhibidor 142 interactuando con GSK3 β .

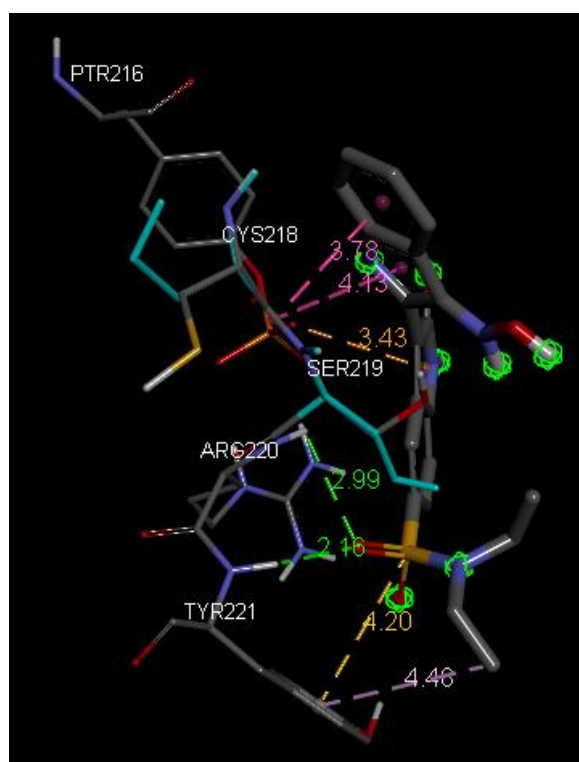


Figura 21. Estructura 3D de la interacción GSK3 β -Inhibidor 142.

Tabla 20. Comparación de interacciones entre GSK3 β -Curcumina y GSK3 β -Inhibidor 142.

GSK3 β -Curcumina		GSK3 β -Inhibidor 142	
Aminoácido	Tipo de enlace	Aminoácido	Tipo de enlace
Glu B:97	Enlace de hidrógeno convencional		
Val B:70	Alquilo		
Lys B:85	Alquilo		
Val B:135	Enlace de hidrógeno convencional		
Asn B:186	Enlace de hidrógeno convencional		
Phe B:67	Apilamiento Pi-Pi		
Cys B:199	Alquilo	Cys B:218	Apilamiento Amida-Pi Pi-Alquilo
Asp B:200	Enlace de hidrógeno convencional Enlace de hidrógeno de carbono		
Val B:110	Alquilo		
Leu B:132	Alquilo		
		Tyr B:221	Enlace de hidrógeno convencional Pi-Azufre Pi-Alquilo
		Arg B:220	Enlace de hidrógeno convencional
		Ser B:219	Fuerzas de van der Waals
		Ptr B:216	Pi-Anión

9.5.3. SIRT1-Resveratrol

En el caso de la interacción entre SIRT1-Resveratrol se encontró una interacción en PDB con ambos compuestos (PDB: 5BTR). Al separarlos, realizar “docking” molecular, y compararlos, se observa en la figura 22 que se encuentran en una posición cercana y parecida, teniendo un RMSD de 4.26 Å.

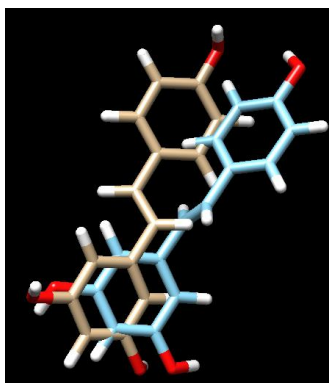


Figura 22. Comparación del resveratrol (gris) y el resveratrol después de “docking” molecular (azul).

En el “docking ciego” de SIRT1-Resveratrol (PDB) su “score” fue de -6.9 kcal/mol con un RMSD I.b de 19.776 Å. Las interacciones adicionales, junto con su “score” y RMSD, están representadas en la tabla 21. La mejor conformación generada del resveratrol del PDB 5BTR está ilustrada en las figuras 23 y 24.

El resveratrol es un compuesto natural presente en uvas, bayas y cacahuetes, se ha estudiado para el tratamiento del EA, ha demostrado ser prometedor en la inhibición de la formación de placas beta-amiloides y ovillos neurofibrilares, protección contra el daño neuronal y el estrés oxidativo, podría servir como un agente terapéutico para controlar la progresión de la EA. Además, de aumentar la longevidad (Azargoonjahromi & Abutalebian, 2024). En la interacción se obtuvo que el aminoácido que podría estar interactuando con el resveratrol es la alanina mediante enlaces de tipo de hidrógeno y alquilo.

La tabla 22 muestra la comparación entre la interacción formada de SIRT1-Resveratrol y del SIRT1-Resveratrol de PDB. La alanina forma enlace con el resveratrol en ambas interacciones.

Tabla 21. Valores de RMSD l.b y RMSD l.b del “redocking” con SIRT1-Resveratrol (PDB).

S	Score	RMSD l.b.	RMSD u.b.
V	-7.0	0.0	0.0
V	-6.9	19.776	21.681
V	-6.6	6.196	9.322
V	-6.6	1.598	2.478
V	-6.5	6.891	10.536
V	-6.5	6.891	10.357
V	-6.4	1.493	2.14
V	-6.2	13.037	16.028
V	-6.0	2.869	4.441
V	-6.0	33.865	36.604

Chimera Model #0.1			
REMARK	VINA RESULT:	-7.0	0.000 0.000
REMARK	10 active torsions:		
REMARK	status: ('A' for Active; 'I' for Inactive)		
REMARK	1 A	between atoms: C1_1	and O3_17
REMARK	2 A	between atoms: C3_3	and O2_16
REMARK	3 A	between atoms: C5_5	and C7_7
REMARK	4 A	between atoms: C8_8	and C9_9
REMARK	5 A	between atoms: C12_12	and O1_15
REMARK	6 A	between atoms: C1_21	and O3_37

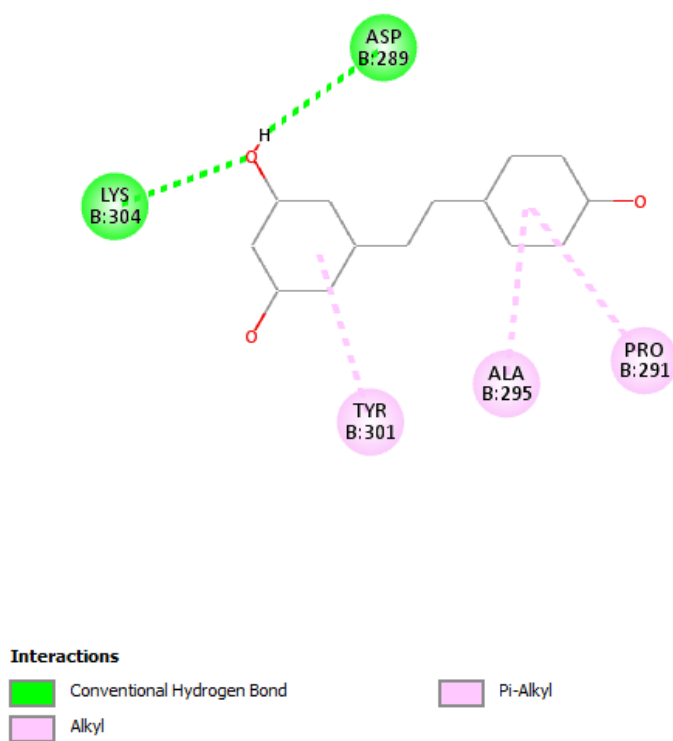


Figura 23. Diagrama 2D del resveratrol con SIRT1 (PDB).

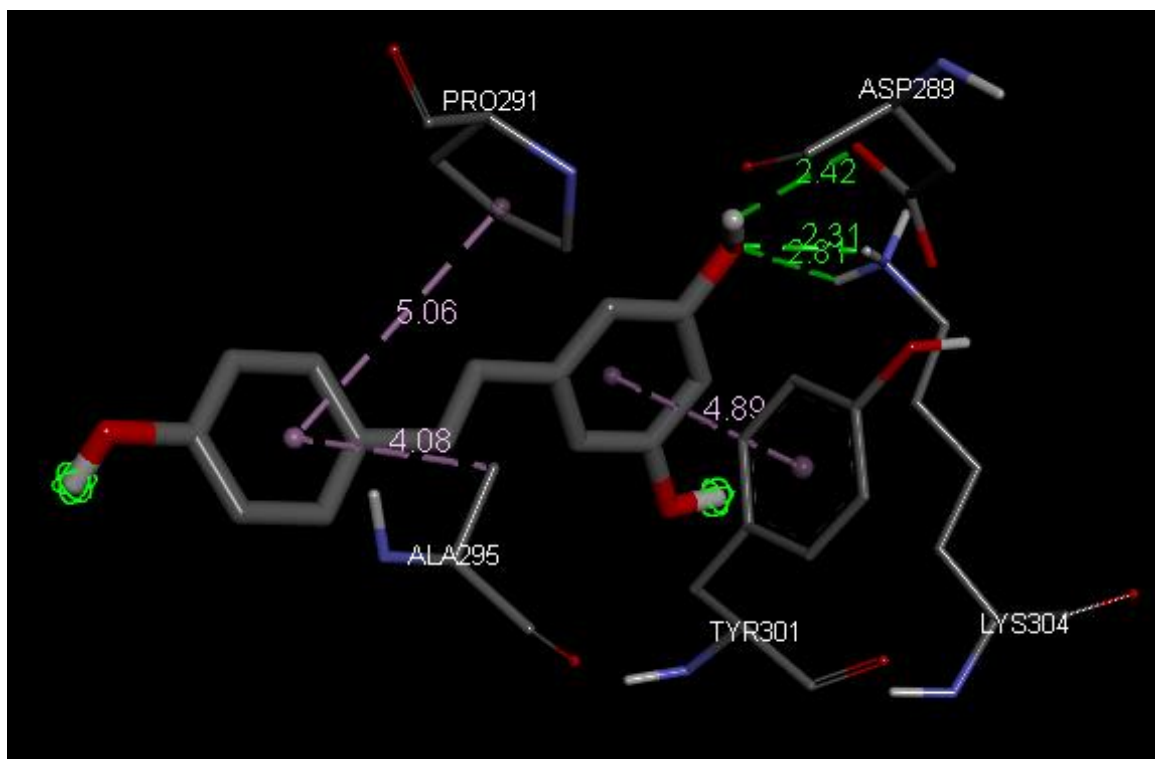


Figura 24. Estructura 3D de la interacción SIRT1-Resveratrol (PDB).

Tabla 22. Comparación de interacciones entre SIRT1-Resveratrol y SIRT1-Resveratrol (PDB).

SIRT1-Resveratrol		SIRT1-Resveratrol (PDB: 5BTR)	
Aminoácido	Tipo de enlace	Aminoácido	Tipo de enlace
Phe A:414	Alquilo		
Phe A:273	Alquilo Pi-Sigma		
Val A:445	Alquilo		
Gly A:261	Enlace de hidrógeno de carbono		
Ala A:262	Enlace de hidrógeno convencional Alquilo	Ala B:295	Alquilo
		Lys B:304	Enlace de hidrógeno convencional

		Asp B:289	Enlace de hidrógeno convencional
		Tyr B:301	Alquilo
		Pro B:291	Alquilo

¿Por qué coincidieron pocos aminoácidos cuando se realizó el “redocking”? Existen diferentes causas: Al validar el “docking” molecular mediante el “redocking” en el caso de la interacción BACE1-Curcumina se utilizó una interacción entre la proteína BACE1 unida a un inhibidor (PDB: 4H1E), solo coincidieron en ambos casos en los aminoácidos serina, arginina y aspártico pero en diferentes posiciones, sin embargo; no coincidieron en el resto, por otro lado; en GSK3 β -Curcumina que se realizó para la interacción GSK3 β -Curcumina fue con una interacción entre la proteína GSK-3 β y el inhibidor 142 (PDB: 3SAY), en esta interacción solo se observó en una cisteína casi en la misma posición, lo que sugiere que es un aminoácido importante, no se localizaron otras interacciones. En el caso de SIRT1-Resveratrol, se obtuvo de una interacción con ambos compuestos (PDB: 5BTR) solo interaccionaron en el aminoácido alanina en una posición diferente, pero por que no interactuaron en el mismo aminoácido y porque no se obtuvieron más interacciones en el “redocking”, existen diferentes causas que pueden estar sucediendo por ejemplo diferencia en la secuencia de la proteína original y la utilizada para el “redocking”, afecta la posición y la orientación del ligando, otra causa son las limitaciones del algoritmo que se utilizaron en particular cuando las proteínas son muy grande y poco flexible, lo mismo podría estar sucediendo con el ligando, el protocolo que se utilizó y la plataforma son determinantes, por último; también tiene importancia la preparación de la proteína y del ligando como la falta de hidrógenos, no se asignaron las cargas adecuadamente, estos factores también afectan la distancia de interacción y la desviación cuadrática media (Rao et al., 2007).

10. Conclusiones

El manejo de bases de datos y programas de biomoléculas comprobaron que la curcumina y el resveratrol poseen propiedades benéficas en la prevención y/o tratamiento de la EA. El uso de bases de datos para acceder a la información de las proteínas que participan en la fisiopatología de la EA y que interactúan con la curcumina y el resveratrol confirmó el efecto que tienen estos compuestos polifenólicos en su función celular. Por ejemplo, se halló que la curcumina al inhibir BACE1 no permite la formación de PPA y el fragmento C-terminal, por lo que no se genera A β en las neuronas, por ende, no existe una formación de oligómeros de A β en el cerebro y una subsecuente neurodegeneración.

La curcumina igual inhibe la actividad de GSK-3 β , por lo que no se generan los NFT's en los microtúbulos de las neuronas. También al inhibir esta proteína, existe una regulación hormonal positiva en la homeostasis de la glucosa. Aunque la falta de acción de GSK-3 β podría afectar el crecimiento axonal y la polaridad de las neuronas.

El resveratrol puede activar SIRT1, lo que promueve la coordinación del ciclo celular, la respuesta al daño del ADN, el metabolismo, la apoptosis y la autofagia. En el caso de la apoptosis, SIRT1 desacetila RELA, por lo que existe un aumento de apoptosis en respuesta al TNF α . En cuanto al metabolismo, el resveratrol al potenciar SIRT1 podría mejorar el manejo de la proporción NAD⁺/NADH en el citosol de la célula cuando existe restricción calórica. Igualmente, regularía la secreción de insulina y podría potenciar la generación de glucosa por medio de la gluconeogénesis y la betaoxidación de ácidos grasos en el hígado.

La inhibición de RelA por SIRT1 podría tener un efecto negativo en la neurodegeneración y no permitir que regule la expresión genética de manera indirecta. Al formar parte de la proteína NF- κ B, la inhibición de RelA podría alterar procesos de inflamación, inmunidad, crecimiento celular, tumorigénesis y apoptosis.

El consumo de la curcumina, resveratrol y demás polifenoles ha demostrado tener un impacto significativo en la prevención y tratamiento en la EA al poseer propiedades neuroprotectoras, así como beneficios generales al ser antioxidantes y antiinflamatorios. Con un pronóstico preocupante relacionado al incremento de casos

en los próximos años, es crucial que el nutriólogo tome medidas en todos los grupos de edad al fomentar el consumo de alimentos que sean buena fuente de estos polifenoles, ya sea para poder mitigar el riesgo de desarrollar la EA o para ayudar a una persona con EA en su desarrollo.

El uso de la bioinformática, en este caso de softwares y bases de datos para el modelamiento de estructuras, permite al nutriólogo tener un entendimiento más profundo sobre los procesos moleculares que ocurren cuando interactúan compuestos bioactivos hallados en los alimentos que consumimos día a día y compuestos estructurales de nuestro organismo. Estas herramientas abren nuevas puertas para la generación de conocimiento y nuevas oportunidades para crecer en las áreas emergentes relacionadas a las ciencias ómicas, como lo puede ser la nutrigenómica y la nutrición personalizada.

11. Perspectivas

- 1) Realizar el "docking" molecular y "redocking" molecular de la interacción RelA-SIRT1.
- 2) Realizar dinámica molecular de cada interacción que se realizó con la finalidad de realizar una simulación que permite conocer que átomos y moléculas interactúan por un periodo de tiempo, utilizando métodos numéricos.
- 3) Capacitación del nutriólogo en el campo de la bioinformática, por medio del manejo de programas y bases de datos, para tener un mayor entendimiento de los procesos moleculares que sufren los nutrientes y/o compuestos en el organismo.

12. Referencias Bibliográficas

- About Expasy.* (s/f). Expasy. Recuperado el 9 de septiembre de 2025, de <https://www.expasy.org/about>
- About PubChem.* (s/f). National Center for Biotechnology Information. Recuperado el 9 de septiembre de 2025, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/docs/about>
- About RCSB PDB: A Living Digital Data Resource That Enables Scientific Breakthroughs Across The Biological Sciences.* (s/f). RCSB PDB. Recuperado el 9 de septiembre de 2025, de <https://www.rcsb.org/pages/about-us/index>
- Aburto, T. C., Batis, C., Pedroza-Tobías, A., Pedraza, L. S., Ramírez-Silva, I., & Rivera, J. A. (2022). Dietary intake of the Mexican population: comparing food group contribution to recommendations, 2012-2016. *Salud Pública de México*, 64(3, may-jun), 267–279. <https://doi.org/10.21149/13091>
- Accession.* (s/f). UniProt. Recuperado el 10 de septiembre de 2025, de https://www.uniprot.org/help/accession_numbers#:~:text=This%20subsection%20of%20the%20%27Entry,are%20listed%20in%20alphanumeric%20order
- Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezech, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., Ugwuja, E. I., & Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, 13(1), 13398. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>
- Anekonda, T. S. (2006). Resveratrol—A boon for treating Alzheimer’s disease? *Brain Research Reviews*, 52(2), 316–326. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.04.004>
- Armstrong, R. A. (2019). Risk factors for Alzheimer’s disease. *Folia neuropathologica*, 57(2), 87–105. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
- Avogadro.* (s/f). Avogadro.
- Azargoonjahromi, A., & Abutalebian, F. (2024). Unraveling the therapeutic efficacy of resveratrol in Alzheimer’s disease: an umbrella review of systematic evidence. *Nutrition & Metabolism*, 21(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12986-024-00792-1>
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(24). <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- Brylinski, M. (2018). Aromatic interactions at the ligand–protein interface: Implications for the development of docking scoring functions. *Chemical Biology & Drug Design*, 91(2), 380–390. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13084>
- Bukhari, S. N. A. (2022). Dietary Polyphenols as Therapeutic Intervention for Alzheimer’s Disease: A Mechanistic Insight. *Antioxidants*, 11(3), 554. <https://doi.org/10.3390/antiox11030554>

- Butt, S. S., Badshah, Y., Shabbir, M., & Rafiq, M. (2020). Molecular Docking Using Chimera and Autodock Vina Software for Nonbioinformaticians. *JMIR Bioinformatics and Biotechnology*, 1(1), e14232. <https://doi.org/10.2196/14232>
- Chainoglou, E., & Hadjipavlou-Litina, D. (2020). Curcumin in Health and Diseases: Alzheimer's Disease and Curcumin Analogues, Derivatives, and Hybrids. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1975. <https://doi.org/10.3390/ijms21061975>
- Chen, G., Su, Y., Chen, S., Lin, T., & Lin, X. (2025). Polyphenols and Alzheimer's Disease: A Review on Molecular and Therapeutic Insights With In Silico Support. *Food Science & Nutrition*, 13(9). <https://doi.org/10.1002/fsn3.70496>
- Cholewski, M., Tomczykowa, M., & Tomczyk, M. (2018). A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. *Nutrients*, 10(11), 1662. <https://doi.org/10.3390/nu10111662>
- Cobre. (s/f). National Institutes of Health. Recuperado el 28 de noviembre de 2024, de <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Copper-DatosEnEspanol/#:~:text=Puede%20obtener%20las%20cantidades%20recomendadas,de%20trigo%20y%20productos%20integrales>
- Coumar, M. S. . (2021). *Molecular docking for computer-aided drug design : fundamentals, techniques, resources and applications*. Academic Press.
- Dabeek, W. M., & Marra, M. V. (2019). Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients*, 11(10), 2288. <https://doi.org/10.3390/nu11102288>
- Das, T. K., Jana, P., Chakrabarti, S. K., & Abdul Hamid, M. R. W. (2019). Curcumin Downregulates GSK3 and Cdk5 in Scopolamine-Induced Alzheimer's Disease Rats Abrogating A β _{40/42} and Tau Hyperphosphorylation. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 3(1), 257–267. <https://doi.org/10.3233/ADR-190135>
- Dastmalchi, Siavoush., Hamzeh-Mivehroud, Maryam., & Sokouti, Babak. (2016). *Methods and algorithms for molecular docking-based drug design and discovery*. IGI Global.
- Deepika, & Maurya, P. K. (2022). Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules*, 27(8), 2498. <https://doi.org/10.3390/molecules27082498>
- Demencia. (2025, marzo 31). Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Desai-Chowdhry, P., Brummer, A. B., & Savage, V. M. (2022). How axon and dendrite branching are guided by time, energy, and spatial constraints. *Scientific Reports*, 12(1), 20810. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24813-2>

- Dissanayaka, D. M. S., Jayasena, V., Rainey-Smith, S. R., Martins, R. N., & Fernando, W. M. A. D. B. (2024). The Role of Diet and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *Nutrients*, 16(3), 412. <https://doi.org/10.3390/nu16030412>
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Resultados de Hidalgo*. (2020). Instituto Nacional de Salud Pública.
- Fenech, M., El-Sohemy, A., Cahill, L., Ferguson, L. R., French, T.-A. C., Tai, E. S., Milner, J., Koh, W.-P., Xie, L., Zucker, M., Buckley, M., Cosgrove, L., Lockett, T., Fung, K. Y. C., & Head, R. (2011). Nutrigenetics and Nutrigenomics: Viewpoints on the Current Status and Applications in Nutrition Research and Practice. *Lifestyle Genomics*, 4(2), 69–89. <https://doi.org/10.1159/000327772>
- Fernandez, F., Griffiths, L. R., Sutherland, H. G., Cole, M. H., Fitton, J. H., Winberg, P., Schweitzer, D., Hopkins, L. N., & Meyer, B. J. (2024). Sirtuin Proteins and Memory: A Promising Target in Alzheimer's Disease Therapy? *Nutrients*, 16(23), 4088. <https://doi.org/10.3390/nu16234088>
- Ferrari, I. V., & Patrizio, P. (2021). Development and Validation Molecular Docking Analysis of Human serum albumin (HSA). *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.07.09.451789>
- Ferreira de Freitas, R., & Schapira, M. (2017). A systematic analysis of atomic protein–ligand interactions in the PDB. *MedChemComm*, 8(10), 1970–1981. <https://doi.org/10.1039/C7MD00381A>
- Fiorentini, D., Cappadone, C., Farruggia, G., & Prata, C. (2021). Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*, 13(4), 1136. <https://doi.org/10.3390/nu13041136>
- Gambini, J., López-Grueso, R., Olaso-González, G., Inglés, M., Abdelazid, K., El Alami, M., Bonet-Costa, V., Borrás, C., & Viña, J. (2013). Resveratrol: distribución, propiedades y perspectivas. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 48(2), 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2012.04.007>
- Global Status Report on the Public Health Response to Dementia*. (2021). World Health Organization. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/9e8aab50-ca34-45e0-9fb0-26e675746f65/content>
- Gomes, B. A. Q., Silva, J. P. B., Romeiro, C. F. R., dos Santos, S. M., Rodrigues, C. A., Gonçalves, P. R., Sakai, J. T., Mendes, P. F. S., Varela, E. L. P., & Monteiro, M. C. (2018). Neuroprotective Mechanisms of Resveratrol in Alzheimer's Disease: Role of SIRT1. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018(1). <https://doi.org/10.1155/2018/8152373>
- Gómez-Virgilio, L., Reyes-Gutiérrez, G. S., Silva-Lucero, M. del C., López-Toledo, G., & Cárdenas-Aguayo, M. del C. (2022). Etiología, factores de riesgo, tratamientos y

- situación actual de la enfermedad de Alzheimer en México. *Gaceta Médica de México*, 158(4). <https://doi.org/10.24875/GMM.22000023>
- Griffiths, J., & Grant, S. G. N. (2023). Synapse pathology in Alzheimer's disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 139, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.05.028>
- Guarnieri, L., Bosco, F., Leo, A., Citraro, R., Palma, E., De Sarro, G., & Mollace, V. (2024). Impact of micronutrients and nutraceuticals on cognitive function and performance in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 95, 102210. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102210>
- Huang, S.-Y., & Zou, X. (2010). Advances and Challenges in Protein-Ligand Docking. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(8), 3016–3034. <https://doi.org/10.3390/ijms11083016>
- Identifiers in PDB. (s/f). RCSB PDB. Recuperado el 20 de septiembre de 2025, de <https://www.rcsb.org/docs/general-help/identifiers-in-pdb>
- Jaiwal, P. K. ., Chhillar, A. K. ., Chaudhary, Darshna., & Jaiwal, Ranjana. (2019). *Nutritional quality improvement in plants*. Springer.
- Jia, L., Piña-Crespo, J., & Li, Y. (2019). Restoring Wnt/ β -catenin signaling is a promising therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Molecular Brain*, 12(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s13041-019-0525-5>
- Kanaan, N. M., Himmelstein, D. S., Ward, S. M., Combs, B., & Binder, L. I. (2015). Chapter 56 - Tau Protein: Biology and Pathobiology. En Mark S. LeDoux (Ed.), *Movement Disorders* (Second, pp. 857–874). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405195-9.00056-1>
- Khan, S., Barve, K. H., & Kumar, M. S. (2020). Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current neuropharmacology*, 18(11), 1106–1125. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>
- Kousparou, C., Fyrylla, M., Stephanou, A., & Patrikios, I. (2023). DHA/EPA (Omega-3) and LA/GLA (Omega-6) as Bioactive Molecules in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10717. <https://doi.org/10.3390/ijms241310717>
- Kowalski, K., & Mulak, A. (2019). Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 25(1), 48–60. <https://doi.org/10.5056/jnm18087>
- Kumar-Singh, V. (2024). Exploring the Role of Bioinformatics Data Analysis in Nutrigenomics Research: A Comprehensive Omics Study. *International Journal of Scientific Research & Engineering Trends*, 10(4), 1444–1453. https://ijsret.com/wp-content/uploads/2024/07/IJSRET_V10_issue4_318.pdf

- Lei, D.-Y., & Sun, J. (2022). Magnesium may be an effective therapy for Alzheimer's disease. *World Journal of Psychiatry*, 12(9), 1261–1263. <https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i9.1261>
- Lemay, D. G., Zivkovic, A. M., & German, J. B. (2007). Building the bridges to bioinformatics in nutrition research. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(5), 1261–1269. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1261>
- Li, X., Feng, X., Sun, X., Hou, N., Han, F., & Liu, Y. (2022). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2019. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 937486. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.937486>
- Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., Niu, C., Li, Y., Zhang, X., Zhou, Z., Shu, G., & Yin, G. (2022). Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
- Liu, Y., Dong, Y., Cao, Z., Ji, Y., Cheng, X., & Zheng, X. (2025). The Multi-Dimensional Action Map of Resveratrol Against Alzheimer's Disease: Mechanism Integration and Treatment Strategy Optimization. *Nutrients*, 17(21), 3451. <https://doi.org/10.3390/nu17213451>
- Lou, S., Gong, D., Yang, M., Qiu, Q., Luo, J., & Chen, T. (2024). Curcumin Improves Neurogenesis in Alzheimer's Disease Mice via the Upregulation of Wnt/ β -Catenin and BDNF. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5123. <https://doi.org/10.3390/ijms25105123>
- Madamanchi, K., Zhang, J., & Melkani, G. C. (2025). Linkage of circadian rhythm disruptions with Alzheimer's disease and therapeutic interventions. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 15(6), 2945–2965. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2025.04.011>
- Mehramiz, M., Porter, T., O'Brien, E. K., Rainey-Smith, S. R., & Laws, S. M. (2023). A Potential Role for Sirtuin-1 in Alzheimer's Disease: Reviewing the Biological and Environmental Evidence. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 7(1), 823–843. <https://doi.org/10.3233/ADR-220088>
- Millan-Casarrubias, E. J., García-Tejeda, Y. V., González-De la Rosa, C. H., Ruiz-Mazón, L., Hernández-Rodríguez, Y. M., & Cigarroa-Mayorga, O. E. (2025). Molecular Docking and Pharmacological In Silico Evaluation of Camptothecin and Related Ligands as Promising HER2-Targeted Therapies for Breast Cancer. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(3), 193. <https://doi.org/10.3390/cimb47030193>
- Mitra, D., Mitra, D., Sabri Bensaad, M., Sinha, S., Pant, K., Pant, M., Priyadarshini, A., Singh, P., Dassamiour, S., Hambaba, L., Panneerselvam, P., & Das Mohapatra, P. K. (2022). Evolution of bioinformatics and its impact on modern bio-science in the twenty-first century: Special attention to pharmacology, plant science and drug

- discovery. *Computational Toxicology*, 24, 100248.
<https://doi.org/10.1016/j.comtox.2022.100248>
- Monteiro, A. R., Barbosa, D. J., Remião, F., & Silva, R. (2023). Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. *Biochemical pharmacology*, 211, 115522.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115522>
- Morris, M. C., Tangney, C. C., Wang, Y., Sacks, F. M., Bennett, D. A., & Aggarwal, N. T. (2015). MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 11(9), 1007–1014. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.11.009>
- Musial, C., Kuban-Jankowska, A., & Gorska-Ponikowska, M. (2020). Beneficial Properties of Green Tea Catechins. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1744.
<https://doi.org/10.3390/ijms21051744>
- Pal, Aruna. (2022). *Protocols in advanced genomics and allied techniques*. Springer.
- Pal, S., Chaudhary, M., & Kala, K. (2025). Autodock & Autodock Vina: Development, Capabilities, & Applications in Molecular Docking. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(5), 3005–3019. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15458275>
- Palomer, E., Buechler, J., & Salinas, P. C. (2019). Wnt Signaling Deregulation in the Aging and Alzheimer's Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00227>
- Permatasari, H. K., Taslim, N. A., Al Mahira, M. F. N., Amalia, N., Farradisya, S., Putri, R. R. A., Arnamalia, A., Faradis, M. A. W., Yusuf, M., Gunawan, W. Ben, Surya, R., Mayulu, N., Tallei, T. E., Tjandrawinata, R. R., Kurniakan, R., & Nurkolis, F. (2024). Molecular Docking Approaches in the Discovery and Development of Natural-based Functional Foods: An Opinion Study. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, 44(1), 84–91. <https://doi.org/10.12873/441permatasari>
- Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., Januszewski, S., & Czuczwar, S. J. (2020). Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging*, 12(6), 5539–5550.
<https://doi.org/10.18632/aging.102930>
- Podgórska, A., Kicman, A., Naliwajko, S., Waciewicz-Muczyńska, M., & Niczyporuk, M. (2024). Zinc, Copper, and Iron in Selected Skin Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 3823. <https://doi.org/10.3390/ijms25073823>
- Rajendran, P., Rathinasabapathy, R., Chandra Kishore, S., & Bellucci, S. (2023). Computational-Simulation-Based Behavioral Analysis of Chemical Compounds. *Journal of Composites Science*, 7(5), 196. <https://doi.org/10.3390/jcs7050196>
- Rao, S. N., Head, M. S., Kulkarni, A., & LaLonde, J. M. (2007). Validation Studies of the Site-Directed Docking Program LibDock. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 47(6), 2159–2171. <https://doi.org/10.1021/ci6004299>

- Raymond, J. L. ., & Morrow, Kelly. (2021). *Dietoterapia* (15th ed.). Elsevier.
- Ribeiro, R. F. N., Pereira, D., de Almeida, L. P., Silva, M. M. C., & Cavadas, C. (2022). SIRT1 activation and its circadian clock control: a promising approach against (frailty in) neurodegenerative disorders. *Aging Clinical and Experimental Research*, 34(12), 2963–2976. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02257-y>
- S., M., S., J., C., P., A., M. T. N., & S., G. (2023). Synthesis and screening of cyclic diketone indanedione derivatives as future scaffolds for neutrophil elastase inhibition. *RSC Advances*, 13(17), 11838–11852. <https://doi.org/10.1039/D3RA00106G>
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*, 397(10284), 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- Secretaría de Salud. (2013, enero 22). *NORMA Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2012, Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación*. Diario Oficial de la Federación. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/138258/NOM-043-servicios-basicos-salud-educacion-alimentaria.pdf>
- Silva, M. V. F., Loures, C. de M. G., Alves, L. C. V., de Souza, L. C., Borges, K. B. G., & Carvalho, M. das G. (2019). Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of biomedical science*, 26(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y>
- Singh, H., Chopra, C., Singh, H., Malgotra, V., Khurshid Wani, A., Singh Dhanjal, D., Sharma, I., Nepovimova, E., Alomar, S., Singh, R., Sharma, V., & Kuca, K. (2024). Gut-brain axis and Alzheimer's disease: Therapeutic interventions and strategies. *Journal of Functional Foods*, 112, 105915. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105915>
- Śliwińska, S., & Jeziorek, M. (2021). The role of nutrition in Alzheimer's disease. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 29–39. <https://doi.org/10.32394/rpzh.2021.0154>
- Starting Point. (s/f). STRING. Recuperado el 10 de septiembre de 2025, de <https://string-db.org/cgi/help?sessionId=bFjDOFawF5sh>
- Stefaniak, O., Dobrzyńska, M., Drzymała-Czyż, S., & Przysławski, J. (2022). Diet in the Prevention of Alzheimer's Disease: Current Knowledge and Future Research Requirements. *Nutrients*, 14(21), 4564. <https://doi.org/10.3390/nu14214564>
- Sun, E., Motolani, A., Campos, L., & Lu, T. (2022). The Pivotal Role of NF-κB in the Pathogenesis and Therapeutics of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 8972. <https://doi.org/10.3390/ijms23168972>
- Szklarczyk, D., Nastou, K., Koutrouli, M., Kirsch, R., Mehryary, F., Hachilif, R., Hu, D., Peluso, M. E., Huang, Q., Fang, T., Doncheva, N. T., Pyysalo, S., Bork, P., Jensen, L. J., & von Mering, C. (2025). The STRING database in 2025: protein networks with

- directionality of regulation. *Nucleic Acids Research*, 53(D1), D730–D737.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkae1113>
- Tam, J. Z., Palumbo, T., Miwa, J. M., & Chen, B. Y. (2022). Analysis of Protein-Protein Interactions for Intermolecular Bond Prediction. *Molecules*, 27(19), 6178.
<https://doi.org/10.3390/molecules27196178>
- Tang, M., & Taghibiglou, C. (2017). The Mechanisms of Action of Curcumin in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(4), 1003–1016.
<https://doi.org/10.3233/JAD-170188>
- Torres, P. H. M., Sodero, A. C. R., Jofily, P., & Silva-Jr, F. P. (2019). Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4574. <https://doi.org/10.3390/ijms20184574>
- Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer Evidencias Recomendaciones, D. DE. (2017). *Guía de práctica clínica GPC*. <http://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
- Uwera, J. K. (2024). Bioinformatics and Personalized Nutrition. *Research Output Journal of Public Health and Medicine*, 3(1), 1–6.
https://www.researchgate.net/publication/382878080_Bioinformatics_and_Personalized_Nutrition
- Velázquez-Libera, J. L., Durán-Verdugo, F., Valdés-Jiménez, A., Núñez-Vivanco, G., & Caballero, J. (2020). LigRMSD: a web server for automatic structure matching and RMSD calculations among identical and similar compounds in protein-ligand docking. *Bioinformatics*, 36(9), 2912–2914. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa018>
- Vukić, V., Vukić, D., & Šumić, Z. (2025). *Application of Bioinformatics in Food Science*. MDPI.
https://www.mdpi.com/journal/foods/special_issues/2481TW7YLC#:~:text=Bioinformatics%20is%20a%20rapidly%20evolving,nutritional%20content%20and%20dietary%20recommendations
- Xiao, Y., & Woods, R. J. (2023). Protein–Ligand CH– π Interactions: Structural Informatics, Energy Function Development, and Docking Implementation. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 19(16), 5503–5515.
<https://doi.org/10.1021/acs.jctc.3c00300>
- Zhang, M., & Tang, Z. (2023). Therapeutic potential of natural molecules against Alzheimer's disease via SIRT1 modulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 161, 114474. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114474>
- Zhao, J., Wei, M., Guo, M., Wang, M., Niu, H., Xu, T., & Zhou, Y. (2024). GSK3: A potential target and pending issues for treatment of Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 30(7). <https://doi.org/10.1111/cns.14818>

- Zheng, K., Dai, X., Xiao, N., Wu, X., Wei, Z., Fang, W., Zhu, Y., Zhang, J., & Chen, X. (2017). Curcumin Ameliorates Memory Decline via Inhibiting BACE1 Expression and β -Amyloid Pathology in 5 $\times$ FAD Transgenic Mice. *Molecular Neurobiology*, 54(3), 1967–1977. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9802-9>
- Zhuang, Y., Zhang, Y., Liu, C., & Zhong, Y. (2024). Interplay Between the Circadian Clock and Sirtuins. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(21), 11469. <https://doi.org/10.3390/ijms252111469>

13. ANEXOS

ANEXO 1. Compuestos bioactivos y nutrientes con efectos en la enfermedad de Alzheimer

Compuestos bioactivos

- **Prebióticos**

Los prebióticos son sustancias, en su mayoría fibra, que son digeridas y metabolizadas por los microorganismos de la microbiota intestinal para obtener su efecto benéfico. El oligomanato de sodio (GV-971) es un prebiótico para pacientes con EA en etapa temprana o moderada, muestra tener una actividad antiinflamatoria al suprimir la neuroinflamación, así mismo de revertir el déficit cognitivo, corregir la disbiosis intestinal e impedir la síntesis de fibrillas A β . Los prebióticos manano oligosacáridos lograron reducir el déficit cognitivo, placas seniles, estrés oxidativo y la activación de microglía en un estudio en ratones transgénicos 5XFAD (Dissanayaka et al., 2024).

- **Probióticos**

Los probióticos son bacterias vivas con características benéficas al portador. Existen probióticos con efectos positivos en la función cognitiva en pacientes con EA (Dissanayaka et al., 2024; Singh et al., 2024). Al mismo tiempo, los probióticos cuentan con características antiinflamatorias, al ser capaces de sustentar la integridad de la barrera intestinal, impidiendo la permeabilidad y la salida de sustancias proinflamatorias del lumen a la circulación (Śliwińska & Jeziorek, 2021). Entre los probióticos estudiados, los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* destacan por ser los más comunes (Dissanayaka et al., 2024). *Lactobacillus plantarum* optimizó la función cognitiva y restauró cualidades histopatológicas en un ratones con EA; *Bifidobacterium breve* A1 disminuyó el deterioro cognitivo por A β , la inflamación y la expresión de genes inmunorreactivos en el hipocampo de ratones con EA ocasionado por amiloides, del mismo modo en que mejora la función cognitiva, el perfil metabólico y funciones de la memoria en pacientes con EA (Singh et al., 2024); *Bifidobacterium lactis* Probio-M8 pudo aminorar la cantidad de placas seniles y alteraciones de la microbiota intestinal, así como mejorar el rendimiento cognitivo (Dissanayaka et al., 2024).

Las bacterias *Lactobacillus brevis* y *Bifidobacterium dentium* son capaces de sintetizar GABA, neurotransmisor que se encuentra en bajas cantidades en las zonas frontal, temporal y parietal, según exámenes *postmortem* en pacientes con EA. *Lactobacillus* spp puede mejorar la plasticidad sináptica, aumentar la concentración del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), y regula el HHS. Una mayor concentración de BDNF reduce la síntesis de citoquinas proinflamatorias, estrés oxidativo y el riesgo de malnutrición (Śliwińska & Jeziorek, 2021).

- **Ácidos grasos**

Es bien sabido que los ácidos grasos juegan un papel fundamental en la función estructural de las células, siendo la longitud de sus colas y la cantidad de dobles enlaces las que determinan sus características. Dentro de los ácidos grasos existen los ácidos grasos saturados (AGS), ácidos grasos monoinsaturados (AGM) y los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) (Śliwińska & Jeziorek, 2021). Por otro lado, tenemos a los ácidos grasos trans (AGT), los cuales son generados a partir de la hidrogenación de AGP. Los AGT son considerados dañinos para la salud, pues se ha visto que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (Guarnieri et al., 2024).

Al encontrarse en altas cantidades en las membranas neuronales, los AGP participa en la fluidez membranal, la transducción de señales y la transcripción de genes, además de que junto con AGM, tienen propiedades antioxidantes gracias a sus dobles enlaces. Se ha demostrado que un consumo alto de AGM puede prevenir el deterioro cognitivo (Guarnieri et al., 2024; Śliwińska & Jeziorek, 2021).

Los AGP pueden aumentar la neuroplasticidad en las membranas, promover la sinaptogénesis, y ser antiinflamatorios (Stefaniak et al., 2022). El ácido linoleico (AL) y el ácido alpha-linolénico (ALA) son los principales AGP indispensables para el ser humano. EL AL es un precursor del ácido araquidónico (AA), mientras que ALA es un sustrato del ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) (Śliwińska & Jeziorek, 2021).

De todos estos ácidos grasos, DHA ha demostrado tener un mayor impacto en la EA, al contar con propiedades citoprotectoras, neuroprotectoras, antioxidantes y antiinflamatorias. Aumenta el flujo sanguíneo cerebral, restablece la sinapsis del hipocampo permitiendo una mayor densidad en las espinas dendríticas. Disminuye la deposición de A β , así como la actividad de las enzimas β -secretasa y γ -secretasa para aumentar la de α -secretasa (Guarnieri et al., 2024; Śliwińska & Jeziorek, 2021).

Otros nutrientes

Vitaminas

Se han visto desbalances en los niveles de estas vitaminas en pacientes con EA, que pueden llevar a un estrés oxidativo y neuroinflamación. De manera general, las vitaminas juegan un papel en la enfermedad por medio de sistemas catalizadores (utilización de nutrientes) y defensivos (daño celular por productos oxidados) (Guarnieri et al., 2024).

- **Vitamina A**

La vitamina A y sus derivados (retinoides), están presentes en el SNC, dirigiendo la neurogénesis y del patrón neuronal. De igual manera, participan en otras funciones cerebrales, como en la regulación de la neuroplasticidad del hipocampo, parte del cuerpo encargada del aprendizaje y memoria. Por último, la vitamina A y sus derivados tienen una función reguladora en varios procesos, como la diferenciación neuronal, expresión cerebral de neurotransmisores, y expresión genética por receptores de ácido retinoico (RAR α , RAR β y RXR γ).

Está relacionada con la vía amiloidogénica, en específico con la enzima α -secretasa. El consumo de esta vitamina puede modular su expresión, haciendo que exista una disminución de los oligómeros A β 40 y A β 42. A su vez, los retinoides aumentan la expresión de los genes acetiltransferasa de colina y el transportador vesicular acetilcolina, mejorando la transmisión colinérgica. Todo esto provoca una reducción en la expresión de citoquinas y moléculas inflamatorias en la microglía.

El ácido retinoico participa de manera indirecta en el proceso de memoria por medio de la vía de los glucocorticoides. Esta vía modula funciones cognitivas, siendo el

hipocampo el principal sitio de acción, por lo que controla sus funciones. Una exposición prolongada a la corticosterona (CORT) puede causar atrofia hipocampal, es por ello que la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 del hipocampo (11 β -HSD1) modula la acción de CORT, esta enzima regenera CORT activo entre de las células. Una suplementación de ácido retinoico y vitamina A reducen la expresión de 11 β -HSD1 por medio de los receptores nucleares retinoide, haciendo que disminuyan los niveles de CORT en el hipocampo y regresando a los niveles basales (Guarnieri et al., 2024).

- **Vitaminas del complejo B**

Estas vitaminas, en especial la vitamina B6, B12 y el ácido fólico, se encargan particularmente de la metilación del ADN y del metabolismo de la homocisteína (Guarnieri et al., 2024; Stefaniak et al., 2022). Los pacientes con EA tienen una disminución en la metilación del ADN, y un aumento en concentraciones séricas de homocisteína (Guarnieri et al., 2024; Śliwińska & Jeziorek, 2021).

La homocisteína es un aminoácido derivado de diferentes mecanismos de toxicidad, siendo entonces una neurotoxina que induce la vulnerabilidad de las neuronas a estrés oxidativo debido a que se forman ROS, neuroinflamación y muerte celular. Por otro lado, altos niveles de homocisteína inducen una mayor concentración de PPA y la fosforilación de Tau (Guarnieri et al., 2024; Śliwińska & Jeziorek, 2021).

La vitamina B6, B12 y el ácido fólico están envueltos en la conversión de homocisteína a metionina o cisteína. En el caso de la metionina, la vitamina B12 regula este proceso, mientras que la vitamina B6 y el ácido fólico son cofactores del mismo. Una deficiencia en las vitaminas B12 y B6 provocan una acumulación de homocisteína, a su vez aumentando ADN desmetilado y genes relacionados con el comienzo de EA. También se ha visto que una deficiencia de la vitamina B12 está asociada con una mayor formación de IL-6 y TNF- α , lo que causa una mayor activación de las enzimas β -secretasa y γ -secretasa, hiperfosforilación de Tau y una mayor carga de A β (Guarnieri et al., 2024; Śliwińska & Jeziorek, 2021).

- **Vitamina C**

La vitamina C es considerada el principal antioxidante en el plasma, pero además tiene otras funciones en el cuerpo, como ser un factor homeostático redox en el SNC; ser cofactor en la síntesis de colágeno, carnitina, tirosina, hormonas péptidas y mielina; actúan en la unión entre dopamina y norepinefrina con sus receptores, entre otras (Guarnieri et al., 2024; Śliwińska & Jeziorek, 2021).

Al ser un antioxidante, se encarga de eliminar ROS, como el ion radical superóxido, radical hidroxilo y oxígeno singlete. Una forma que ejerce esta propiedad es por medio de la donación de electrones a la enzima dopamina- β -hidroxilasa, enzima encargada del metabolismo de la dopamina, permitiendo una neuroprotección de ROS y quinonas formadas durante este proceso (Guarnieri et al., 2024; Śliwińska & Jeziorek, 2021).

Un estudio realizado por Murakami y colaboradores, en el cual se administraba ácido ascórbico durante 6 meses, demostró mejorar déficit de conducta y disminución en la formación de placas seniles. Otro estudio en ratas con EA inducida por colchicina mostró una recuperación en el deterioro cognitivo, además de prevenir neurodegeneración y neuroinflamación en el hipocampo por una administración de ácido ascórbico. Aunque también existen estudios que niegan efectos positivos en esta vitamina, como lo es el realizado por Liu H y colaboradores, donde no se demostró alguna relación benéfica (Guarnieri et al., 2024; Stefaniak et al., 2022).

La EA se caracteriza por una disfunción endotelial y pérdida de integridad en BHE. La vitamina C fomenta la generación de óxido nítrico, inhibe la oxidación de LDL y merma la respuesta de acetilcolina y ROS, previniendo una disfunción endotelial (Guarnieri et al., 2024).

- **Vitamina D**

Entre los varios sitios de acción de la vitamina D, uno de los principales es el SNC. El LCR contiene, entre otras cosas, metabolitos de esta vitamina. Tanto el receptor de la vitamina D como la enzima 1 α -hidroxilasa (encargada de la biosíntesis de la forma activa de la vitamina D) se encuentran en grandes cantidades en las regiones CA1 y CA2 del hipocampo y la corteza prefrontal. Así mismo, la vitamina D participa en

mejorar la eliminación de placas seniles, promueve la fagocitosis y disminución de la citotoxicidad por amiloides. En pacientes con EA existe una desregularización del calcio a nivel neuronal, que en cierta parte contribuye al proceso de neurodegeneración. Un consumo ideal de vitamina D promueve la homeostasis de calcio dentro de las neuronas vía canales de calcio tipo L y los canales donde se une A β (Guarnieri et al., 2024).

Se ha demostrado que la vitamina D tiene efectos antiinflamatorios en el cerebro, mediante la supresión de citoquinas proinflamatorias. Por otro lado, el 1,25 dihidroxivitamina D (1,25 (OH)) ayuda a los macrófagos a fagocitar A β , disminuyendo la cantidad de placas seniles. Por último, 1,25 (OH) inhibe la producción de ROS y desactiva la expresión del marcador inflamatorio NF- κ B, mejorando la actividad de PP2A fosfatasa e inhibiendo la hiperfosforilación de Tau (Guarnieri et al., 2024)

- **Vitamina E**

La vitamina E, siendo específicos los tocoferoles, son los principales antioxidantes de las vitaminas liposolubles, esto es gracias a su grupo hidroxilo, el cual puede donar su átomo de hidrógeno y neutraliza radicales libres, formando a su vez un producto radical y la misma vitamina E, esta última puede reaccionar a radicales libres de lípidos o volver a su forma inicial por la vitamina C. De manera general, la vitamina E tiene un efecto protector en la membrana celular, neutralizando radicales de peróxido, evitando la peroxidación de sus ácidos grasos poliinsaturados. El efecto antioxidante de esta vitamina destaca en el cerebelo, específicamente en los astrocitos, donde la proteína transportadora de α -tocoferol (α -TTP) regula y transporta antioxidantes a neuronas próximas (Guarnieri et al., 2024; Śliwińska & Jeziorek, 2021).

Para la EA, se ha demostrado que una deficiencia de vitamina E puede inducir a una mayor expresión de genes vistos en la progresión de la enfermedad, como pueden ser en la regulación de apoptosis, neurotransmisión y del metabolismo de A β (Guarnieri et al., 2024).

Del mismo modo, la vitamina E puede inhibir la proteína p38 MAPK, siendo una proteína reguladora de la fosforilación de Tau, evitando así la fosforilación de Tau.

También puede ejercer esta función inhibitoria en la lipoperoxidación y daño neuronal del hipocampo por la presencia de estrés oxidativo por A β (Guarnieri et al., 2024).

Minerales

Existen estudios exponiendo alteraciones de minerales en pacientes con EA, unos de estos minerales son el hierro, cobre y zinc. Estos tres minerales modulan la actividad sináptica y la plasticidad neuronal en el cerebro (Guarnieri et al., 2024).

- **Hierro**

El hierro cumple con funciones específicas en el cerebro, siendo el que regula la mielinización, la síntesis de neurotransmisores y la función de enzimas antioxidantes. La deficiencia de hierro está asociada con modificaciones en el desarrollo psicomotor y funciones cognitivas.

En EA, existe un cambio en la homeostasis del hierro, esto por la activación de células gliales en respuesta a una neuroinflamación, lo que resulta en un incremento de hierro no quelado. Esta acumulación intracelular neuronal de hierro causa: 1) neuroinflamación y neurodegeneración por inducir daño apoptótico y la liberación de citoquinas proinflamatorias, y 2) un incremento de PPA y placas seniles por la incapacidad de proteínas regulatorias de hierro de unirse a la región 5' del RNAm de PPA (Guarnieri et al., 2024).

- **Cobre**

Este mineral tiene funciones importantes a nivel cerebral, siendo cofactor tanto para enzimas metabólicas, y moléculas señaladoras y reguladoras. La enzima peptidil- α -monooxigenasa (PAM), la cual utiliza cobre (Cu), mejora la afinidad de los neuropéptidos hidrolizando su terminal C. Igualmente, la enzima dopamina- β -hidroxilasa localizada en neuronas noradrenérgicas es regulada por Cu. Así mismo, Cu participa en la mielinización de neuronas y modula la función de los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA) y N-metil-D-aspartato (NMDA), participando así en la transmisión sináptica (Guarnieri et al., 2024).

Alteraciones en cuanto a la localización y niveles de Cu son vistos en los cerebros de pacientes con EA. Los ROS pueden ser formados por la unión de Cu a A β , ya que A β y PPA tienen sitios de unión para Cu. Cu también puede tener interacciones con péptidos de Tau, pues al unirse con estos se fomenta la agregación de los péptidos R2 y R3, péptidos que se encuentran en NFTs (Guarnieri et al., 2024).

- **Zinc**

El zinc (Zn) regula las funciones del cerebro y sus iones están presentes en las neuronas de la corteza, amígdala, bulbo olfatorio y el hipocampo. El Zn se une a receptores presinápticos y posinápticos, pasando de terminales presinápticos a neuronas. Una deficiencia de Zn está asociada con un deterioro de la memoria. Comúnmente se tiene pequeñas cantidades de A β , cantidades que son eliminadas por enzimas, como las metaloproteinasas de Zn. Algunas de estas enzimas son:

- ❖ Neprilisina.
- ❖ Enzima degradante de insulina (IDE)
- ❖ Enzima convertidora de endotelina (ECE) 1 y 2
- ❖ Metaloproteinasas (MMP) 2, 3 y 9.

En condiciones fisiopatológicas, como con Fe y Cu, Zn puede unirse a A β , la diferencia radica en que Zn promueve su agregación *in vitro*, siendo así el principal “rol” de este mineral en la EA. Se ha demostrado de igual modo que Zn puede promover la agregación de Tau, inhibiendo la formación de enlaces disulfuro intramolecular e incrementando la fosforilación de vías dependientes de PI3K y MAPK (Guarnieri et al., 2024).

- **Magnesio**

El magnesio (Mg²⁺) está relacionado con varios procesos celulares, participando de igual manera en el funcionamiento neuronal. Es ahí donde actúa como un regulador del receptor NMDA, el cual el magnesio neuronal bloquea en condiciones fisiológicas normales. Una deficiencia de este mineral puede llevar a una mayor actividad de NMDA ocasionando a una hiperexcitabilidad neuronal, lo que lleva a estrés oxidativo y muerte celular (Fiorentini et al., 2021).

Los pacientes con EA muestran una deficiencia de este mineral y puede observarse en una reducción en el LCR, glóbulos rojos y cabello. Aun así, parece ser que el Mg^{2+} a nivel plasmático mantiene un rango normal (Fiorentini et al., 2021; Lei & Sun, 2022).

Otros compuestos

- **Metilxantinas**

Las metilxantinas son un producto del metabolismo secundario de las plantas con efectos estimulantes en el cuerpo humano. Se pueden encontrar en alimentos como el café, chocolate, té y bebidas energéticas. Tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (Stefaniak et al., 2022).

La cafeína, sustancia conocida por estar comúnmente en el café, participa en procesos neuronales que permiten mejorar la capacidad cognitiva. Tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, aumenta la función mitocondrial y apoya el metabolismo de la glucosa. Estudios en animales han observado que la cafeína tiene actividades neuroprotectoras, como la supresión de la producción de $A\beta$ por la inhibición de enzimas que participan en su síntesis, activación de la microglía y reducir citoquinas proinflamatorias en el hipocampo, además de poder prevenir el deterioro de la memoria relacionado a la hiperhomocisteinemia (Śliwińska & Jeziorek, 2021; Stefaniak et al., 2022).

- **Glutación**

El glutatión, formado por glutamato, cisteína y glicina, es un antioxidante que puede disminuir el estrés oxidativo si se consumen alimentos ricos en este tripéptido. Del mismo modo, el glutatión remueve ROS y tiene la capacidad de regenerar vitaminas antioxidantes, como la vitamina C y E (Śliwińska & Jeziorek, 2021).

- **Ubiquinol**

El Ubiquinol es la forma reducida de la coenzima Q10 (CoQ10) y sus propiedades son las de remover ROS, impide el deterioro de proteínas y ADN, suprime la peroxidación lipídica y regenera la vitamina E. CoQ10 es sintetizada de manera natural por el cuerpo, aunque está va disminuyendo con el envejecimiento. Se ha visto que CoQ10

tiene propiedades neuroprotectivas contra la neurotoxicidad de $A\beta$ y puede mejorar la plasticidad sináptica. Las vitaminas B2, B6, B12 y el ácido fólico promueven su síntesis (Śliwińska & Jeziorek, 2021).

ANEXO 2. Alimentos fuente de compuestos polifenólicos, nutrientes y demás compuestos con efectos benéficos en la Enfermedad de Alzheimer

Nutriente	Alimentos	Referencias
Compuestos polifenólicos		
Curcumina	<i>Cúrcuma longa</i>	(Guarnieri et al., 2024)
Resveratrol	Uvas Vino tinto Cacahuates Moras Arándanos Grosella	(Guarnieri et al., 2024) (Gambini et al., 2013)
Catequinas	Canola Tés sin fermentar Té verde (<i>camellia sinensis</i>)	(Guarnieri et al., 2024) (Musial et al., 2020)
Quercetina	Cebolla Chile rojo Col rizada Espinacas. Eneldo Orégano Manzana Arándanos Arándanos rojos Espárragos	(Deepika & Maurya, 2022) (Dabeek & Marra, 2019)
Kaempferol	Espinacas Col rizada Eneldo Brócoli	(Dabeek & Marra, 2019) (Guarnieri et al., 2024)
Luteolina	<i>Reseda luteola</i> Apio Brécol	(Guarnieri et al., 2024)

	Pimientos verdes Perejil Tomillo Zanahorias Aceite de oliva Menta Romero Naranjas Orégano	
Morin	<i>Moringa oleifera</i> Té verde Vino tinto Hierbas medicinales orientales	(Guarnieri et al., 2024)
Oleocantal	Aceite de oliva extra virgen	(Guarnieri et al., 2024)
Ácidos grasos poliinsaturados		
Omega 3	Nueces Aceites de pescados azules como sardina, salmón, trucha y atún Aceites de linaza, colza y soja	(Śliwińska & Jeziorek, 2021) (Secretaría de Salud, 2013)
EPA y DHA	DHA: Pez volador, arenque, abadejo, las huevas de salmón y la yema de huevo EPA: arenque, sardina y las huevas de abadejo	(Cholewski et al., 2018) (Kousparou et al., 2023)
Vitaminas		
Vitamina A	Jitomate Espinacas Nopales Aguacate	(Raymond & Morrow, 2021) (Secretaría de Salud, 2013)

	Mango Melón Guayaba Zarzamora Hígado Queso cheddar Zanahorias Col rizada	
Vitamina B6	Pechuga Papas cocidas Plátano	(Raymond & Morrow, 2021)
Ácido fólico y folato	Lechuga romana Aguacate Espinacas Brócoli Hígado Lechuga Betabel Chícharo	(Raymond & Morrow, 2021) (Secretaría de Salud, 2013)
Vitamina B12	Leche descremada Queso suizo Pechuga de pollo Hígado de res y cerdo Atún Menudo Huevo Yogurt Leche	(Raymond & Morrow, 2021) (Secretaría de Salud, 2013)
Vitamina C	Naranja Mango Limón	(Raymond & Morrow, 2021) (Secretaría de Salud, 2013)

	Mandarina Papaya Kiwi Brócoli Fresas Coliflor Papa Tómate Espinacas	
Vitamina D	Aceites de pescado Hígado Leche	(Secretaría de Salud, 2013)
Vitamina E	Aceite de girasol Aceite de cártamo Espinacas Brócoli Aceite de soja Kiwi Mango Tomate	(Raymond & Morrow, 2021)
Minerales		
Hierro	Vísceras de cerdo, res y pollo Carnes rojas Huevo Mariscos Frijol Lentejas Habas Garbanzos Calabacita Espinacas	(Raymond & Morrow, 2021) (Secretaría de Salud, 2013)

Cobre	Hígado de res Bacalao Carne de pavo y pollo Nueces Semillas de sésamo y girasol Chocolate Cereales de salvado de trigo Papas Champiñones Aguacates Garbanzos Tofu	(Cobre, s/f) (Podgórska et al., 2024)
Zinc	Yogur natural bajo en grasa Queso suizo Nueces secas Almendras secas Leche y derivados Huevo Mariscos Cacahuete Semillas de girasol y calabaza Nuez Almendras	(Raymond & Morrow, 2021) (Secretaría de Salud, 2013)
Magnesio	Espinacas Judías blancas en conserva Alubias cocidas Avellanas	(Raymond & Morrow, 2021)
Otros compuestos		
Metilxantinas	Café Chocolate Té	(Stefaniak et al., 2022)

Glutati3n	Espinacas Br3coli Esp3rragos Col Ajo Cebollas Aguacate Sandia Fresas Nueces	(Śliwińska & Jeziorek, 2021)
Ubiquinol	Aceite de colza Carne de vacuno H3gado de cerdo At3n Arenque Trucha Pollo	(Śliwińska & Jeziorek, 2021)